ALGORITMOS EN

URO-ONCOLOGIA



ANTONIO CARLOS LIMA POMPEO

ERIC ROGER WROCLAWSKI

MARCUS VINICIUS SADI

EDICIÓN AUMENTADA Y CORREGIDA EN ESPAÑOL



Depósito Legal: lfx25220116102076
ISBN: 978-980-12-5011-1

Edición original:
Algoritmos em Uro-Oncología
Pompeo, Antonio Carlos Lima; Wroclawski, Eric Roger; Sadi, Marcus Vinicius
Elsevier Editora, Rio de Janeiro, Brasil, 2007

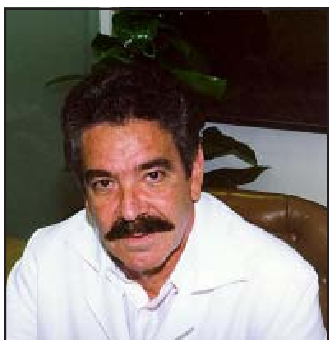
Diseño Original de tapa:
Bruno Gomes dos Santos

Editor responsable versión español
Dr. Hugo Dávila Barrios

Traducción y corrección
Viviana Rosenzwit

Producción Gráfica versión en español
Liliana Acosta

Los Autores



Carlos Antonio Lima Pompeo

Profesor Titular de Urología en la Universidad de Sao Paulo.
Profesor Adjunto de Urología del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sao Paulo.
Coordinador del Proyecto de Directrices de la Sociedad Brasilera de Uro-Oncología del Brasil (2005).
Extranjero Residente en el Hospital de la Porte de Choisy de París. Francia.
Ex-becario de Servicios de Urología: Memorial Hospital (Estados Unidos), Duke Universíty (Estados Unidos), Hospital Sick Children (Inglaterra), Freie Universitat Berlin Urologische Klinik und Poliklinik (Alemania).
Director del Departamento de Uro-Oncología de la Sociedad Brasilera de Urología (Gerencias 1988-1989, 1998-1999 y 2004-2005).



Eric Roger Wroclawski

Profesor Adjunto y Regente de Urología, Facultad de Medicina ABC.
Jefe de los Servicios de Urología de la Enseñanza Fundación Hospitales ABC.
Responsable del Departamento de Urología del Instituto Brasilero de Lucha contra el Cáncer - IBCC
Residente del Servicio de Urología, Hospital de la Porte de Choisy. París. Francia.
Director del Departamento de Uro-Oncología de la Sociedad Brasilera de Urología (gestión 2005 - 2007).



Marcus Vinicius Sadi

Profesor Titular de Urología en la Universidad de Santo Amaro. UNISA.
Profesor Adjunto y Docente Libre de Urología, Universidad Federal de Sao Paulo. UNIFESP.
Investigador. Brighman & Women's Hospital. Harvard Medical School.
Becario Post-Doctoral. The Jobris Hopkins Hospital. The Johns Hopkins University.
Director del Departamento de Uro-Oncología de la Sociedad Brasilera de Urología (gestión 2001-2003).

A Ana María, Alejandro y Ana Luisa;
A Elisabeth, Marcelo y Guillermo;
A Marina, Amanda y Rodrigo;
Nuestro más profundo amor y gratitud.

A los pacientes con cáncer urológico, que con su lucha constante, altiva y digna, nos enseñan, alientan y estimulan a ser mejores médicos.
A ustedes dedicamos este libro.

Los Autores

Agradecimientos

A la Dra. Elisabeth Langer Wroclawski, nuestra anfitriona por su apoyo incondicional, la paciencia y la amabilidad recibida durante todas las etapas del desarrollo de este trabajo.

Al Señor Alberto Mendonça por su apoyo.

A la Señora Marielza Valente por la colaboración en las primeras etapas de este libro.

A las Señoras Marina Mirazon Jancso y Elke Kropotoff, por el profesionalismo y la dedicación.

Al Dr. Marcelo Langer Wroclawski, por la colaboración en la revisión final del texto.

Presentación

En la última década, hemos tenido la oportunidad de participar en diferentes ocasiones, de reuniones científicas y congresos en los cuales los temas tratados se referían a la uro-oncología.

Varias veces la discusión se acaloró, ya que muchos de los aspectos discutidos presentaban controversias o conceptos confusos. La necesidad de la creación de un texto ágil, uniforme y de fácil consulta se fue haciendo cada vez más necesario entre nosotros. A partir de estas reuniones surgió una identidad común, compartida por los autores, que se caracterizaban por una larga carrera y trayectoria universitaria, conocimientos científicos y el interés en la difusión del saber de la oncología urológica. Este perfil ha significado que, incluso ocupásemos el cargo de director del departamento de uro-oncología en las tres últimas gestiones de la Sociedad Brasileña de Urología. Además, la selección de información de valor científico es la demanda exhaustiva y crítica, la experiencia y el tiempo.

¿Cómo, entonces, pasar de la teoría a la práctica?

Ese fue nuestro mayor desafío, y de allí surgió la idea de agregar los conceptos existentes mediante un sistema de síntesis, que fuesen prácticos, en lugar de textos largos y descriptivos, clásicos.

Surgía otro problema. ¿Cómo homogeneizar los conceptos y las informaciones de los diferentes capítulos de la uro-oncología?

Sólo después de intensas y exhaustivas discusiones, pero excelentes, de la literatura basada en buena evidencia científica, que se extendió por decenas de madrugadas y fines de semana, pudimos conseguir el fruto de las ideas que se transformarían en los algoritmos, el alma de este libro.

Así, pues, por lo que llegamos al día de hoy, el libro fue completamente escrito y editado sólo por nosotros y nuestros nombres se organizaron, por lo tanto, por orden alfabético, sin caracterizar a un primer autor.

Los aspectos humanitarios siempre estuvieron presentes en todos los debates de desarrollo de los capítulos dedicados, en última instancia, en beneficio del paciente con cáncer urológico.

De nuestra convivencia estrecha y constante fortalecimiento surgió un sentimiento de fraternal amistad, que se tradujo en una gran armonía y placer, sólo superado por la emoción de haber generado este libro, fruto de mucho estudio, trabajo, esfuerzo y espíritu constructivo, que está ahora disponible a la comunidad médica.

Antonio Carlos Lima Pompeo

Eric Roger Wroclawski

Marcus Vinicius Sadi

Prefacio

Una vez que un residente de urología completa su entrenamiento y se aventura en el mundo de la práctica comunitaria, se hace cada vez más difícil mantenerse al día en las áreas de Urología, aun cuando ese médico es diligente a leer periódicos y asistir a las conferencias de CME. Cada año, en la subespecialidad de urología oncológica, cientos de medicamentos de nuevo desarrollo, tecnologías y modalidades de tratamiento se van introduciendo y son aceptadas como una práctica habitual. Puesto que es común pensar que más de un cincuenta por ciento de la práctica de un urólogo en general pueden incluir el cuidado del paciente con un tumor maligno genitourinario, se hace evidente que en general la práctica podría beneficiarse de tener un texto de referencia global que proporcione lo último en el manejo médico y quirúrgico de los cánceres urológicos.

Antonio Carlos Lima Pompeo, Eric Roger Wroclawski, y Marcus Vinicius Sadi, han hecho un trabajo excelente en la edición de semejante libro de texto recurriendo a la experiencia de muchos de los profesionales más respetados en Brasil.

Algoritmos en Uro-Oncología es una revisión extensa de todos los tumores genito urinarios y de las prácticas actuales quirúrgicas y médicas asociadas con su tratamiento. El formato del libro es singular pues se crea un algoritmo para cada proceso de la enfermedad. El uso de diagramas y tablas de diferentes colores utilizados en la edición, ayuda a diseñar una fácil lectura de la hoja de ruta para el éxito del tratamiento de lesiones malignas urológicas. Estoy seguro de que será un excelente recurso tanto para el urólogo practicante, así como para el estudiante que está dispuesto a aprender cómo abordar lógicamente el diagnóstico y tratamiento del cáncer urológico y para preparar la evaluación óptima de los pacientes con cáncer. La calidad del texto es notable y, en mi opinión, una adición maravillosa a la literatura médica brasileña, ya que capta los matices específicos de la atención que se practica en Brasil en su propio idioma.

Felicito a los editores por aceptar el desafío de semejante tarea monumental y por haber logrado proporcionar una adición importante a la literatura en oncología urológica.

Mark S. Soloway, M.D.
Profesor y Presidente del
Departamento de Urología,
Facultad de Medicina Miller de la
Universidad de Miami

Prólogo

En algún momento tuve la noticia de que Pompeo, Eric y Marcus estaban escribiendo un libro sobre Urología Oncológica. Ciertamente, nadie pone en duda el bagaje científico o la experiencia que cada uno tiene en el tema, aunque no creía que los tres juntos conseguirían terminar el trabajo.

Quién conoce a los autores de este libro, sabe de lo que estoy hablando.

Son personalidades fuertes, con un inmenso conocimiento, capacidad de enseñanza y una gran capacidad envidiable de argumentos. Estos ingredientes en última instancia, puede dar lugar a interminables discusiones con una gran dificultad de consenso.

Pero he aquí, para mi sorpresa, recibí, hace un tiempo, el texto completo del libro y la invitación a escribir este prólogo.

Para aquellos que se dedican a leer estas líneas antes de leer el libro, puedo asegurarles que ésta es, sin duda, una obra que será una referencia, sino *la* referencia en la literatura de Urología Oncológica en el Brasil. Se trata de una forma inusual de proporcionar conocimientos y enfoques prácticos en el tratamiento de los tumores urológicos. Será el libro de mesa de los consultorios de los urólogos del Brasil.

Para mi es una gran alegría escribir este prólogo porque siempre tuve una gran admiración por el trío que elaboró este libro.

Conozco a Eric desde que entré a la Facultad de Medicina de la USP, él ya estaba en tercer año y era un ídolo de la Atlética. Pocos olvidan sus actuaciones en el equipo de polo acuático, la natación y el judo en nuestra escuela. Pero Eric se ha destacado durante el internado y residencia como referencia y ejemplo para los jóvenes; que a menudo se pasaba horas orientando, dando consejos y lecciones para los internos y los residentes. Además, siempre su didáctica me llamó la atención. Recuerdo cuando era preceptor de Clínica Urológica y se comprometió a

normalizar los casos de entendimiento de escroto agudo, principalmente por la torsión del cordón espermático en la sala de emergencias de Urología. Su esfuerzo fue tanto que un gran número de casos comenzaron a ser diagnosticados y tratados, y seguramente muchos testículos fueron salvados. Su carrera como urólogo es sobradamente bien conocida: es el actual profesor, entre otras, de la disciplina de Urología Facultad de Medicina de la ABC y fue Presidente de la Seccional Sao Paulo, de la Sociedad Brasilera de Urología y la propia Sociedad Brasilera de Urología, con gestiones que dejó enseñanzas muy positivas y muy influyentes en la vida de nuestra sociedad.

Pero, sobre todo, ha sido mi socio en varios emprendimientos, primero en nuestra vida profesional cuando nos ayudábamos unos a otros en las operaciones, y más tarde, en nuestra vida social.

Más tarde conocí a Pompeo, primero en servicio en la sala de emergencias del Hospital de Clínicas y más tarde como asistente de la Clínica de Urología. Siempre dispuesto a cooperar y trabajar con residentes, en los años que yo estuve en HG nunca he visto a Pompeo rechazar una operación o decir que no podría venir a una operación de emergencia. Pero lo que realmente me llamó la atención en su personalidad, era el poder ayudar a la gente, incluso aquellos que no eran amigos, pero cuando era necesario se podía contar con él. Fui testigo de algunos episodios notables en los que lo vi sacrificar alguna actividad para estar junto a alguien que lo estaba necesitando. Por otra parte, son pocos los urólogos tan requeridos en el país y frecuentemente Pompeo viaja por Brasil y los países vecinos dando clases de enseñanza, operando pacientes y participando de bancas.

Conocí a Marcos Vinicius después, ya como urólogo, y siempre presté atención a su carrera. A pesar de que había una cuna urológica, esta situación no incomodó. A menudo he admirado su esfuerzo por aprender más. Aprender y enseñar: posee una gran didáctica y siempre trató de demostrar con evidencia real lo que hizo. Recientemente, mi hija fue su alumna en la Facultad de Medicina de la Universidad de Santo Amaro, y conocí una faceta más del profesor Sadi, como se le llama allí, su dedicación a los estudiantes y pacientes.

Es interesante tratar de entender por qué la gente escribe libros. Divagué bastante tratando de entender por qué este trío de diferentes generaciones en diferentes momentos, sentados durante horas, dejando de estar con la familia y lejos de los deberes de oficina y otros, para escribir este libro. Estoy seguro de que no fueron razones financieras, porque los autores son los que menos se benefician eco-

nómicamente de un libro de texto médico. Tampoco fue la vanidad de haber escrito un libro, porque éste no es el primer libro de ninguno de los tres. Creo que debe haber sido el deseo de dejar el mensaje de ellos de que forma ven la Urología Oncológica, la creación de una obra, al menos, diferente y muy práctica. Ellos podrían haber sido sólo editores y pedir a varios autores escribir los capítulos, pero no, casi sin precedentes, discutieron y escribieron todos los capítulos. No hay duda de que la comunidad que lidia con tratar pacientes con cáncer urológico estará agradecida por haberlo hecho.

Dr. Sidney Glina
Presidente de la Sociedad
Brasilera de Urología
(2006-2007)

Presentación

La Confederación Americana de Urología (CAU) tiene la gran satisfacción de presentar a la comunidad urológica iberoamericana, el libro en formato electrónico **Algoritmos en Uro-Oncología**, de los distinguidos profesores brasileños, doctores Antonio Carlos Lima Pompeo, Eric Roger Wroclawski y Marcus Vinicius Sadi, cuya lectura y estudio permitirá conocer los conceptos actuales en un tema tan complejo y cambiante como lo es el manejo de la patología oncológica en urología.

La producción y divulgación del conocimiento es uno de los retos que tiene la urología latinoamericana, la CAU consciente de esa necesidad ha hecho reformas estatutarias que la hacen más dinámica y participativa, creando mecanismos educativos que permiten la actualización y la formación de recursos humanos en las distintas subespecialidades urológicas, la publicación de libros, así como un programa de estímulo a la investigación.

Deseamos con este libro, además, rendir un homenaje a la memoria del Dr. Eric Roger Wroclawski, ex presidente de la CAU fallecido en funciones, brillante urólogo, con trascedentes condiciones humanas e intelectuales.

Dr. Paulo Palma
Secretario General de la CAU

Prefacio de la presente edición

Los tumores genito urinarios oncológicos constituyen una patología urológica que requieren de una visión integral clínica de parte del urólogo, que debe tener un concepto multidisciplinario que le permita conocer de manera precisa, las diferentes opciones de diagnóstico y tratamiento.

En este sentido y desde el punto de vista académico los algoritmos son una herramienta docente de gran valor, porque sintetizan gráficamente las guías clínicas actualizadas en un tema específico, garantizando de esa manera el mejor enfoque terapéutico a los pacientes.

La Confederación Americana de Urología (CAU) mediante su Fondo Editorial, ha decidido presentar en la versión de libro electrónico, la obra ***Algoritmos en Uro-Oncología***, edición en español aumentada y corregida, de los doctores Antonio Carlos Lima Pompeo, Eric Roger Wroclawski y Marcus Vinicius Sadi, por ser un libro excepcional que seguramente tendrá un gran impacto por su calidad académica y por el prestigio de sus autores.

Dr. Hugo Dávila Barrios
Editor en Español

Introducción

Este libro pretende ofrecer de forma práctica y didáctica, informaciones actuales en el área de la uro-oncología.

Estará formado por diez capítulos con los temas principales de un seguimiento de trabajo del urólogo en el que el conocimiento científico está hipertrofiado, complejo y lleno de controversias.

La misión de este trabajo es, a través de un texto conciso y fácil de leer, con imágenes ilustrativas y principalmente por medio de algoritmos o diagramas de flujo, servir de instrumento para mejorar la orientación y el perfeccionamiento de los expertos en su práctica diaria.

Cada capítulo, de color específico, que lo identifica, cuenta con un texto breve, que se llama «los algoritmos» que «conversan» con la información contenida allí.

Los algoritmos, la esencia de este libro, obedecen siempre al mismo deseo. Se inician como un «cuadro de diálogo principal», que contiene la situación a desarrollar. Enseguida, el flujo de ideas es desarrollado por medio de flechas, siendo que las conductas más fluidas son indicadas por las flechas contínuas, mientras que las opciones o alternativas se indican por las flechas discontinuas.

El concepto final que se expresa en los algoritmos, se encuentra dentro de un «óvalo cuadro de diálogo» de la referencia del color del capítulo.

Por último, las referencias bibliográficas seleccionadas son recomendadas para aquellos que quieran profundizar en los conceptos aquí expresados.

Los Autores

Sumario



Capítulo 1

Tumores suprarrenales

Antonio Carlos Lima Pompeo • Eric Roger Wroclawski • Márcus Vinicius Sadi

Introducción

Las masas suprarrenales son encontradas casualmente en cerca de 3 a 5% de las tomografías computarizadas de abdomen y en 8% de las autopsias. La gran mayoría de ellos, llamados incidentalomas, son benignos y funcionales. Sin embargo, es importante distinguir si las lesiones son quísticas o sólidas, benignas o malignas, primarias o metastásticas y funcionantes o no. Cerca de 70 a 95% de las masas suprarrenales son benignas,10 a 15% son tumores metastáticos, provenientes principalmente de los cánceres de mama, de pulmón, riñón o linfoma y menos del 5% son tumores malignos primarios.[1-7]

Epidemiología

Las incidentalomas suprarrenales ocurren con igual frecuencia en hombres y mujeres y su incidencia aumenta con la edad y son poco frecuentes antes de la tercera década de vida. Alguna evidencia sugiere que estos tumores pueden ser de dos a cinco veces más frecuentes en individuos con diabetes mellitus, obesidad o historia familiar de neoplasia endocrina múltiple (MEN).[13,14]

El carcinoma primario de la corteza suprarrenal es un tumor poco frecuente de agresión biológica importante, que representa el 0,2% de las muertes por cáncer. Cerca de 50 a 75% de estos tumores están funcionando, produciendo manifestaciones clínicas que permiten su diagnóstico, pero el resto son tranquilos y muchos de ellos sólo se descubren cuando se presentan como una masa abdominal o metástasis, a menudo en el peritoneo, pulmón, hígado y huesos. Aunque cualquier grupo de edad puede ser afectado, estos tumores predominan entre los 30 y 50 años de edad. El carcinoma adrenocortical (CAC) es un tumor potencialmente curable en las primeras etapas, pero sólo el 30% de los pacientes presentan tumores confinados a la glándula cuando son diagnosticados.[8-12]

Etiología

La etiología de la OA es desconocida. Existe alguna evidencia de que las alteraciones en el gen supresor p53 se asocian con mayor incidencia de este tumor, pero este caso también se produce en adenoma cortical y el feocromocitoma. La pérdida del gen del retinoblastoma en el cromosoma 13 también se ha asociado con una mayor frecuencia de esta neoplasia. Otras anormalidades moleculares identificadas incluyen cambios en la expresión de IGF-2 –*insulin growth factor*– y H19, los genes relacionados con ACTH, expresados en los tumores que producen cortisol y aldosterona, y 2 genes de la familia de las ciclinas –*ciclin depedent kinases CDK* - p57– que se producen sobre todo en los tumores virilizantes.[14,15]

Diagnóstico

Los tumores funcionantes benignos o malignos son evidenciados por la producción excesiva de mineralocorticoides, glucocorticoides, estrógenos, andrógenos y las catecolaminas.

Los tumores no funcionantes representan hasta el 95% de todas las masas suprarrenales y su diagnóstico se produce por el hallazgo casual en estudios de imagen debido a que no existen manifestaciones clínicas detectables. Aunque estos tumores clínicamente silenciosos, no presentan exceso de producción de hormonas clave, suprarrenales, estos pacientes requieren una evaluación hormonal completa, pues con frecuen-

cia en los tumores malignos existe la presencia de exceso de esteroides intermediarios, como la progesterona o 11- desoxicortisol. Las pruebas de laboratorio incluyen la medición de la actividad de la renina plasmática, sodio, potasio y aldosterona, cortisol libre, sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), androstenediona y de los metabolitos de las hormonas sexuales las catecolaminas plasmáticas y metanefrinas y/o urinarias.[1,13,14] *Tabla 1.1*

Tabla 1.1. **Exámenes bioquímicos utilizados en la investigación de los tumores suprarrenales[1,13,14]**

TEST PRINCIPAL	ENSAYOS CLÍNICOS
Na+ y K+ Renina y aldosterona	Aldosteronoma
Cortisol libre y la pérdida del ritmo circadiano Supresión de dexametasona	Síndrome de Cushing
DHEA-S Androstenediona	Tumor viritizante
Estradiol	Tumor feminilizante
Catecotaminas metanefrinas	Feocromocitoma

Los intentos de caracterizar la naturaleza anatomopatológica de las lesiones no-funcionantes se basaron inicialmente en el mayor diámetro de los tumores basados por ultrasonido (US), la tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM). Los tumores sólidos de hasta 4 cm son generalmente benignos, mientras que aquellos con un diámetro más grande pueden ser carcinomas primarios o metastásicos. Aunque el diámetro máximo todavía se utiliza para indicar la extirpación quirúrgica de tumores no funcionales, esta guía no es lo suficientemente precisa, pues el 2% de los carcinomas detectados de manera casual tienen <4 cm, el 6% tienen de 4 a 6 cm y el 25% su diámetro es >6 cm.[16-19]

Los exámenes de imágenes son incapaces para traducir con precisión la naturaleza clínica de los tumores suprarrenales, pero en la medida de los coeficientes de atenuación de TC (cm medidos en unidades Hounsfield - HU) y las diferentes señales obtenidas en resonancia magnética, con y sin contraste, pueden ayudar a diferenciar entre tumores benignos

y malignos. TC y la RM son superiores a US, no existen buenos estudios para una buena comparación de las diferentes pruebas imagen.[20-23]
Los tumores benignos tienen aspecto homogéneo, con contornos bien delimitados y una separación clara con las estructuras adyacentes. Debido a que son ricos en lípidos, presentan bajos coeficientes en tomografía (TC). Adenomas corticales tienen una densidad <10 HU antes de la inyección de contraste intravenoso y <30 HU después de su trabajo. Estos tumores eliminan más del 50% de contraste –*wash out*– en los primeros 15 minutos, contrariamente a lo que generalmente ocurre con enfermedades malignas. Estas son heterogéneas, presentan los límites imprecisos y en ocasiones invaden las estructuras adyacentes. En TC los carcinomas tienen una densidad >18 HU sin contraste y >30 HU después de su uso. Estos criterios tomográficos promueven sensibilidad de la TAC del 70% y 95% de especificidad para diferenciar entre benignos y malignos.[20-23] *Tabla 1.2*

TABLA 1.2 **Características generales de los tumores suprarrenales en la proyección de imagen.[20-23]**

ADENOMAS	CARCINOMAS
<4 cm	>4 cm
Bien delimitado	Invasión local
Homogéneos	Heterogéneos
TC sin contraste <10 HU	TC sin contraste >18 HU
TC con contraste <HU 30	con cambio >30 HU
RM iso-señal en señal T1 y T2	RM iso-T1 y T2 híper- señal en T2

Las metástasis presentan aspectos tomográficos inespecíficos. Por lo general, el coeficiente de atenuación es más alto que en las lesiones benignas, pero hay una gran superposición de valores.[24]
En la RM los carcinomas suelen ser lobulados, irregulares, heterogéneos, con hiperseñal apenas en T2, a diferencia de los adenomas, que son homogéneos y con isoseñal en T1 y T2.[25]
No existen pruebas de que la RM es superior a la TC. [26-29]
La biopsia por aguja de los incidentalomas no es recomendada debido a la baja exactitud de este método para diferenciar los adenomas de carcinomas y por el riesgo de diseminación tumoral en el caso de ruptura capsular. La incidencia de complicaciones no es insignificante y puede

llegar hasta en el 10% de los casos. Está indicado cuando hay antecedentes de otro tumor maligno –en especial pulmón, mama y riñón–, la ausencia de metástasis en otras localizaciones y masa suprarrenal heterogénea con >20 UH en la TC sin contraste.[13,30] **Algoritmo I**

Aldosteronomas

Los tumores productores de mineralocorticoides llevan a hiperaldosteronismo, caracterizado por hipertensión arterial sistémica y hipopotasemia (K+ <3,3 mEq/1). **Algoritmo II** Los pacientes hipertensos con niveles séricos de potasio plasmático superiores a 3,5 mEq/1 serán excluidos de este diagnóstico. Sin embargo, hay que recordar que una dieta pobre en sodio puede mantener normales los niveles de potasio y llevar a resultados falsos negativos. En caso de duda, se debe agregar sal a la dieta de los sujetos y los niveles de Na+ y K+ repetirse después de 5 a 7 días. Pueden ocurrir falsos positivos en pacientes hipertensos con hipocalemia inducida por el uso de diuréticos. Determinación de la actividad plasmática de la renina (ARP) asociadas a la dosificación de la aldosterona plasmática o examen completo de bioquímica urinaria. APR elevada o bajos niveles séricos de aldosterona, tornan improbable la hipótesis de actividad de hiperaldoterornismo primario. Baja APR asociada con niveles altos de aldosterona sugiere la presencia de aldosteronoma. Cuando un tumor no es bien caracterizado en los exámenes por imágenes, se debe realizar un cateterismo venoso con la recolección selectiva de aldosterona observando la localización de la enfermedad. Estos tumores son tumores de la corteza suprarrenal en general de pequeño tamaño con un diámetro inferior a 2 cm, homogéneos, sin cápsula distinta, y presentan una coloración característica en su superficie de corte. El tratamiento de este tumor es la cirugía, preferiblemente por vía laparoscópica.[14,31,32]

Feocromocitomas

Los feocromocitomas son tumores que producen catecolaminas, su localización predominante en la médula suprarrenal. **Algoritmo III**
Caracterizado por la taquicardia clínica, dolor de cabeza, hipertensión arterial continua o intermitente, sudoración y encefalopatía hipertensiva. Hombres y mujeres son igualmente afectados y hay un ligero pre-

dominio del lado derecho. Puede ser bilateral en el 10% de los adultos y el 20% de los niños. Cerca de 10 a 20% de los casos se encuentra extra-suprarrenal y el 10% de ellos son malignos, que se caracteriza por la invasión de las estructuras adyacentes y/o metástasis. La prueba bioquímica más útil es la medición de metanefrinas plasmáticas, pero también pueden ser utilizadas metanefrinas urinarias o la dosis de catecolaminas en plasma y orina.[38,39] Es característico que estos tumores presentar señal hipertenso en las imágenes T2 de RM. La investigación debe completarse con un mapeo de metil-iodobenzil-guanidina MIGB que, al concentrarse principalmente en las células procedentes de la cresta neural es útil para verificar la posible existencia de tumores extra-suprarrenal.[37] El tratamiento de este tumor es la cirugía, preferiblemente mediante cirugía laparoscópica.

Síndrome de Cushing

El Síndrome de Cushing (SC) resulta de un exceso de cortisol circulante, se caracteriza por la pérdida del ritmo circadiano de esta hormona y el *feedback* negativo del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. El término SC se refiere a todas las causas de hipercortisolismo, mientras que la Dolencia de Cushing (AD) se refiere a los casos de CS exclusivamente de origen hipoficiaria, el 80% de los casos SC son ACTH dependiente. De estos, 90% son DC y el 10% son secundarios a tumores ectópicos productores de ACTH. Los casos restantes son de SC-ACTH independiente representados principalmente por los tumores suprarrenales unilaterales.[33-36] *Tabla 1.3*

Tabla 1.3. **Principales etiologías del Síndrome Cushing[34]**

		FRECUENCIA
A.	**Uso exógeno de corticoides**	
B.	**ACTH dependiente** 1. Dolencia de Cushing 2. Tumor productor de ACTH ectópico (Pulmón, páncreas, bronquios)	80%
C.	**ACTH independiente** 1. Tumor suprarrenal 2. Hiperplasia macro o micronodular (raro)	20%

El SC es la presentación clínica más frecuente de los tumores funcionantes suprarrenales. **Algoritmo IV**

Es característico que estos pacientes presenten aumento de peso, facies en luna llena, adelgazamiento de la piel, estrías, hematomas, debilidad muscular, irritabilidad intensa, insomnio, hipertensión y trastornos psiquiátricos. Virilización, producto del exceso de andrógenos asociados al aumento de producción de cortisol es común en la CCA y más evidente en las mujeres. En los niños se manifiesta con la pubertad precoz.

Esta producción excesiva de andrógenos reduce al mínimo los efectos catabólicos de hipercortisolismo, por lo que las manifestaciones clínicas de la SC pueden no ser tan evidentes a los que se encuentran en los tumores benignos, en el que sólo predomina el exceso de cortisol.[34,35]

El espectro clínico de híper-producción de cortisol es muy variable, y la manifestación clínica más evidente del síndrome de Cushing parece ser un evento tardío. En muchos casos, la pérdida del ritmo circadiano de cortisol y de su supresión bioquímica ocurre antes de la identificación de anormalidades de cortisol plasmático y/o sus metabolitos, y sin duda mucho antes de sus manifestaciones clínicas clásicas.

Las pruebas bioquímicas principales, utilizadas en la caracterización de la SC son:

1. Determinación del cortisol libre.
2. Prueba de supresión con bajas dosis de dexametasona (1 o 2 mg/día).
3. Medición del ritmo circadiano de cortisol.

Una vez confirmado el SC, se procede con la dosis de ACTH, prueba de supresión con alta dosis de dexametasona (8 mg / día) y los estudios de imagen TC y RM la resonancia magnética del abdomen, el pecho y la hipófisis, con el objetivo de identificar la etiología de SC. En los casos con valores dudosos de ACTH se llevan a cabo pruebas de estimulación con CRF (factor liberador de corticotropina) o desmopresina (DDAVP). La mayoría de los tumores hipofisarios y los raros tumores secretores de ACTH ectópico responden a la administración exógena de CRF o DDAVP desmopresina con un aumento de ACTH y cortisol en plasma. La ausencia de respuesta sugiere SC–ACTH independiente. Los pacientes con tumores suprarrenales deben ser sometidos a adrenalectomía. El resto de los casos deben seguir tratamientos personalizados.[14,34,35]

Carcinoma de la corteza suprarrenal (CCA)

El CCA es un tumor maligno poco frecuente, sobre todo en los adultos y pacientes de edad media al diagnóstico, alrededor de 45 años. Los casos localizados son potencialmente curables con cirugía, pero sólo el 30 a 45% de los tumores se encuentran confinados en suprarrenales en el momento del diagnóstico clínico. La media de supervivencia de 5 años es del 40%, y los dos factores pronósticos más importantes son la resección completa y la instalación de neoplasia. Alrededor del 60% de los pacientes presentan síntomas clínicos relacionados con la producción excesiva de hormonas de la corteza suprarrenal. La dosis de estrógeno y la testosterona se debe realizar en los pacientes con sospecha de tumores virilizantes o feminizantes, porque en general estos tumores benignos rara vez segregan las hormonas esteroides. Las mediciones de la DHEA-S, un marcador de exceso de producción de andrógenos suprarrenales y androstenediona, también deben ser realizadas.[40]
La TC y la RM son las mejores pruebas para el diagnóstico y estadificación del carcinoma suprarrenal. Las metástasis se producen principalmente en el peritoneo, pulmón, hígado y huesos. El papel de la PET-scan aún no está definido, pero puede ser útil en la identificación de sitios inusuales de metástasis.[40,41]
Es difícil diferenciar los carcinomas de los tumores benignos de las glándulas suprarrenales. Criterios clínicos, anatomopatológicos y evolutivos son necesarios para un correcto diagnóstico. La adenoma presenta una cápsula bien definida, es homogénea en la superficie de corte, tiene poca necrosis y pocas figuras mitóticas.
Por el contrario, los adenocarcinomas son más grandes, multitubulados, con grandes áreas de necrosis y evidencia de invasión vascular.[42]
Los criterios anatomopatológicos para definir los tumores más malignos suprarrenales son descriptos por Weiss, incluyendo 9 parámetros.[42]

1. Altos índices de proliferación celular.
2. Mitosis atípicas.
3. Núcleos indiferenciados.
4. Bajo porcentaje de células claras.
5. Presencia de necrosis.
6. Arquitectura tumoral heterogénea.

7. Invasión venosa.
8. Invasión sinusoidal.
9. Invasión capsular.

Entre todos los parámetros, lo más importante para distinguir entre tumores benignos y malignos es el índice de proliferación celular.[42-44]
La puntuación de Weiss (0-9) >2 sospecha de carcinoma, y los carcinomas, un alto índice mitótico o puntaje Weiss >3 son factores independientes de peor pronóstico.[40,43]
El papel clínico de los marcadores moleculares aún no está definido, y la evaluación real de pronóstico de la agresividad biológica de estos tumores resulta, en última instancia, del panorama de evolución de los pacientes.

Clasificación

El sistema de estudio más utilizado en el TNM, basado en McFarlane y Sullivan.[10,12] *Tabla 1.4*

Tabla 1.4. **Sistema de estudio TNM 2002 de cáncer de la corteza suprarrenal.**

T	**Tumor primario**
T1	Tumor <5 cm sin invasión local
T2	Tumor> 5 cm sin invasión local
T3	Tumor cualquier tamaño localmente invasivo
T4	Tumor de cualquier tamaño con invasión de órganos adyacentes
N	**Linfonodos regionales**
N0	No hay ganglios linfáticos comprometidos
N1	Con los ganglios linfáticos comprometidos
M	**Metástasis a distancia**
M0	No hay metástasis
M1	Hay metástasis a distancia
Clasificación Agrupados	
Etapa I	T1 N0 M0
Etapa II	T2 N0 M0
Etapa III	T3 NOMO o T1-T2 N1 M0
Etapa IV	T3-T4 N1 M0 en cualquier T, cualquier N, M1

Tratamiento

La resección quirúrgica es el único método terapéutico que favorece la prolongación de la vida para los pacientes con CCA. El tratamiento quirúrgico promueve una media de supervivencia de 5 años para la mitad de los pacientes en estadios I y II, mientras que menos del 10% de los pacientes con estadio IV sobrevive este tiempo. Los pacientes con estadio III tienen una supervivencia de 5 años en el 20 a 30%. Esto significa que el tratamiento quirúrgico debe ser lo más agresivo posible, complementar la quimioterapia es más eficaz cuando el tumor residual es mínimo. El uso de quimioterapia adyuvante con mitotano puede promover una mejor sobrevida. **Algoritmo V**

Para facilitar la orientación terapéutica se emplea la clasificación agrupada.[45-49]

Estadios I y II (T1-T2 N0 M0)

El tratamiento de escuela es la escisión completa del tumor obtenida por adrenalectomía. La supervivencia de los pacientes con tumores funcionales es similar a la de los no-funcionales. No hay ninguna indicación de la linfadenectomía regional. Radioterapia o mitotano adyuvante no promueve aumento de sobrevida y no está indicado.

Estadios III (T3 N0 M0 o T1-T2 N1 M0)

El tratamiento de escuela es la escisión amplia y completa del tumor. Los pacientes que tienen agrandamiento de los ganglios linfáticos, deben ser sometidos a linfadenectomía regional.

Hay un alto riesgo de recurrencia local y sistémica en estos casos, razón por la cual los protocolos de tratamientos complementarios deben ser considerados.

Cuando la resección quirúrgica fue incompleta, se recomienda el uso de mitotano en la dosis diaria de 10 a 12 gramos y radioterapia 4,200-5.000 cGy en el lecho tumoral durante cuatro semanas.[49]

En estos casos, las respuestas clínicas significativas ocurren en hasta un 30% de los pacientes y dura una media de 10 meses. Con estas medidas cerca del 80% de los pacientes con tumores funcionantes tienen una disminución de la secreción de la hormona, mejorando la calidad de vida.

Estadios IV (T3 N1 M0 o T4 N0-1 M0 o T1-4 N0-1 M1)

El tratamiento recomendado es el uso de mitotanO. Un paliativo temporal puede ser obtenido, pero las remisiones clínicas significantes son poco comunes. El tratamiento está limitado por la toxicidad gastrointestinal y neurológica que se produce con el uso prolongado de esta droga. Por lo tanto, en casos seleccionados, especialmente en los tumores funcionales, la resección paliativa del tumor primario y de las metástasis debe ser considerada selectivamente. La radioterapia de lesiones óseas metastásicas deben estar asociadas de manera selectiva.
La complementación con la quimioterapia sistémica, puede producir respuestas clínicas en algunos pacientes refractarios del mitotano.[48,49]
Los medicamentos que se pueden utilizar son: adriamicina, cisplatina, etopóside, taxanos, vincristina, 5-fluorouracil (5-FU) y ciclofofamida.

Seguimiento

El seguimiento de los pacientes con tumores no funcionales menores de 4 cm incluye la realización de exámenes radiológicos a los 3 meses y luego, cada 6 meses durante 5 años. Durante el seguimiento, los casos con imagen radiológica dudosa, heterogénea o que presenten crecimiento deben ser operados.[13,14]
En los pacientes con CCA, las recurrencias tempranas son comunes y ocurren hasta en un 85% de los casos.[40]
Por lo tanto, el seguimiento debe ser estricto en los primeros dos años e incluyen pruebas hormonales y exámenes de imagen. *Tabla 1.5*

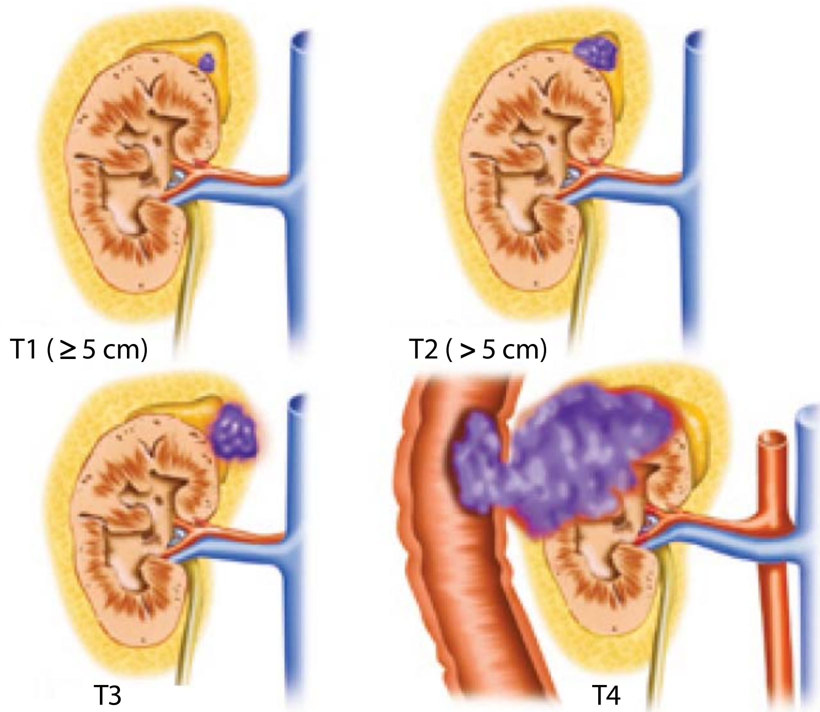
Tabla 1.5. **Seguimiento recomendado para los pacientes con cáncer de la corteza suprarrenal**

PROPEDEUTICA	CONDUCTA	INTERVALO DE TIEMPO								
		3m	6m	9m	12m	18m	24m	30m	36m	anual
	TC o RM	+	+	-	+	+	+	+	+	+
	Dosis Hormonas (Tabla 1.1)	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tumores suprarrenales

Sistema de clasificación TNM 2002

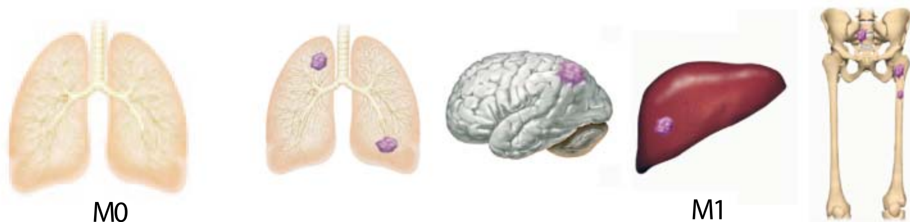
T

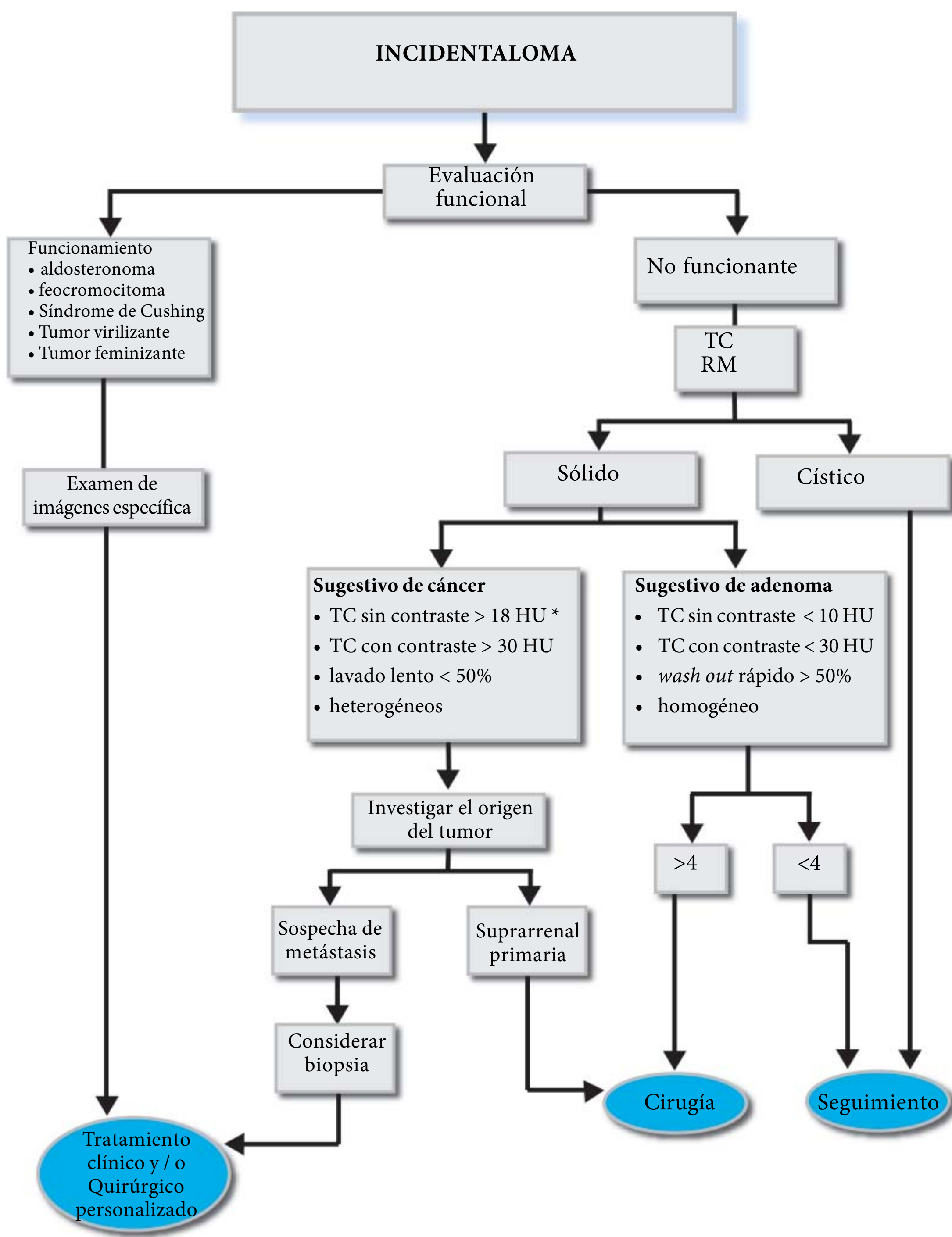


N

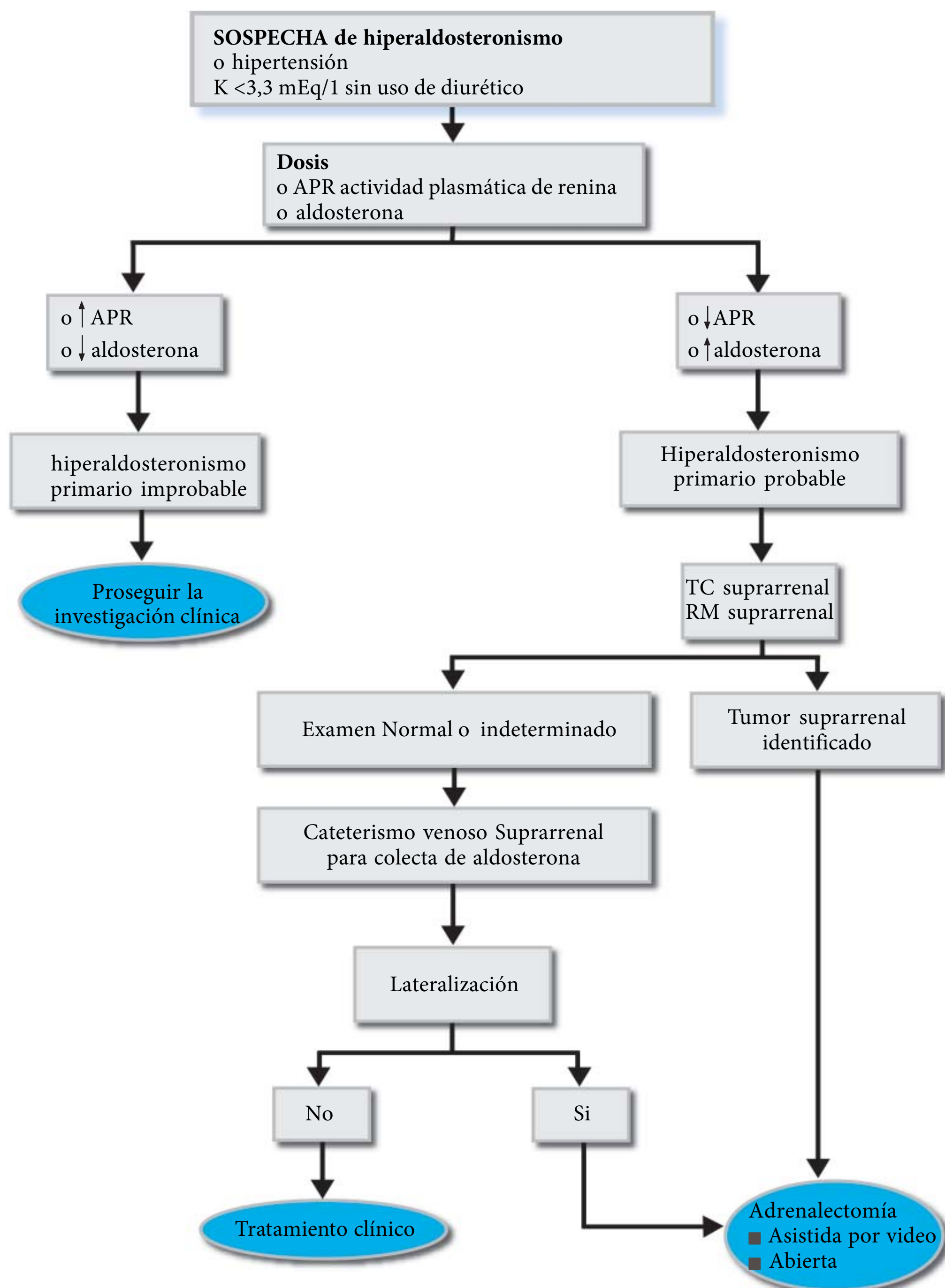


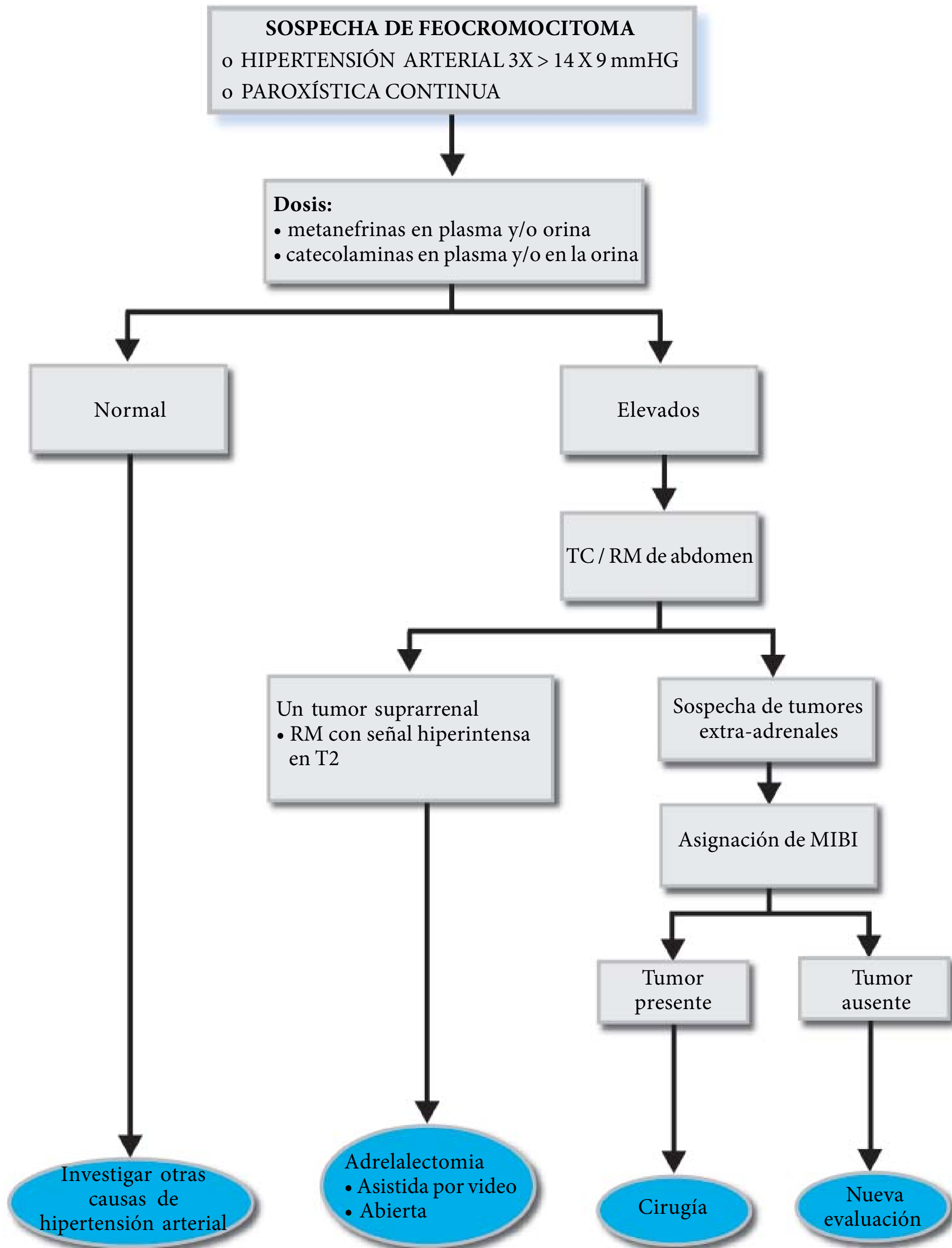
M



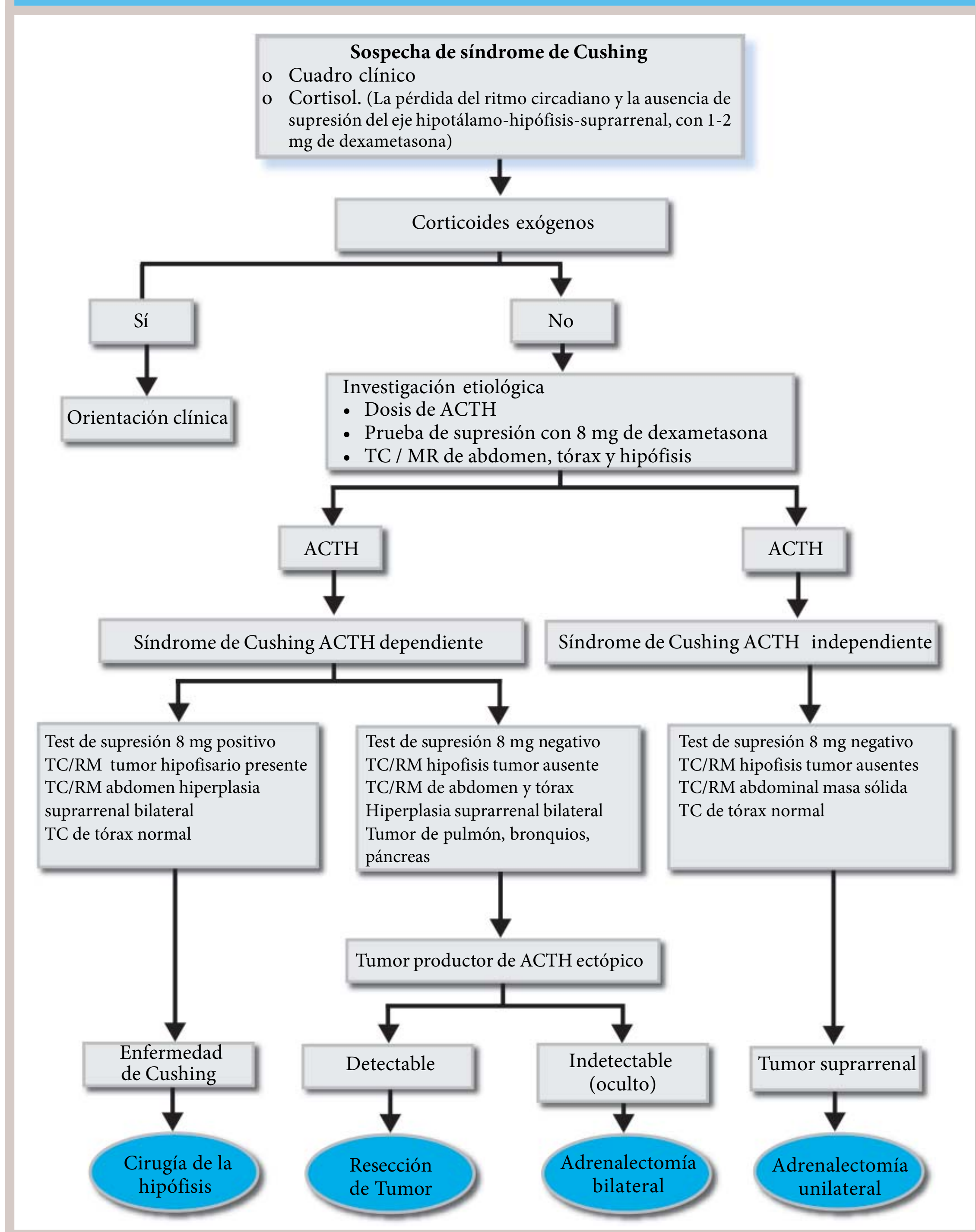


*HU = coeficiente de atenuación – Hounsfield units.


Algoritmo II
TUMORES DE SUPRARRENAL
HIPERALDOSTERONISMO
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
SOSPECHA de hiperaldosteronismo
o hipertensión
K <3,3 mEq/1 sin uso de diurético
Dosis
o APR actividad plasmática de renina
o aldosterona
o ↑ APR
o ↓ aldosterona
o ↓ APR
o ↑ aldosterona
hiperaldosteronismo primario improbable
Hiperaldosteronismo primario probable
Proseguir la investigación clínica
TC suprarrenal
RM suprarrenal
Examen Normal o indeterminado
Tumor suprarrenal identificado
Cateterismo venoso Suprarrenal para colecta de aldosterona
Lateralización
No
Si
Tratamiento clínico
Adrenalectomía
Asistida por video
Abierta



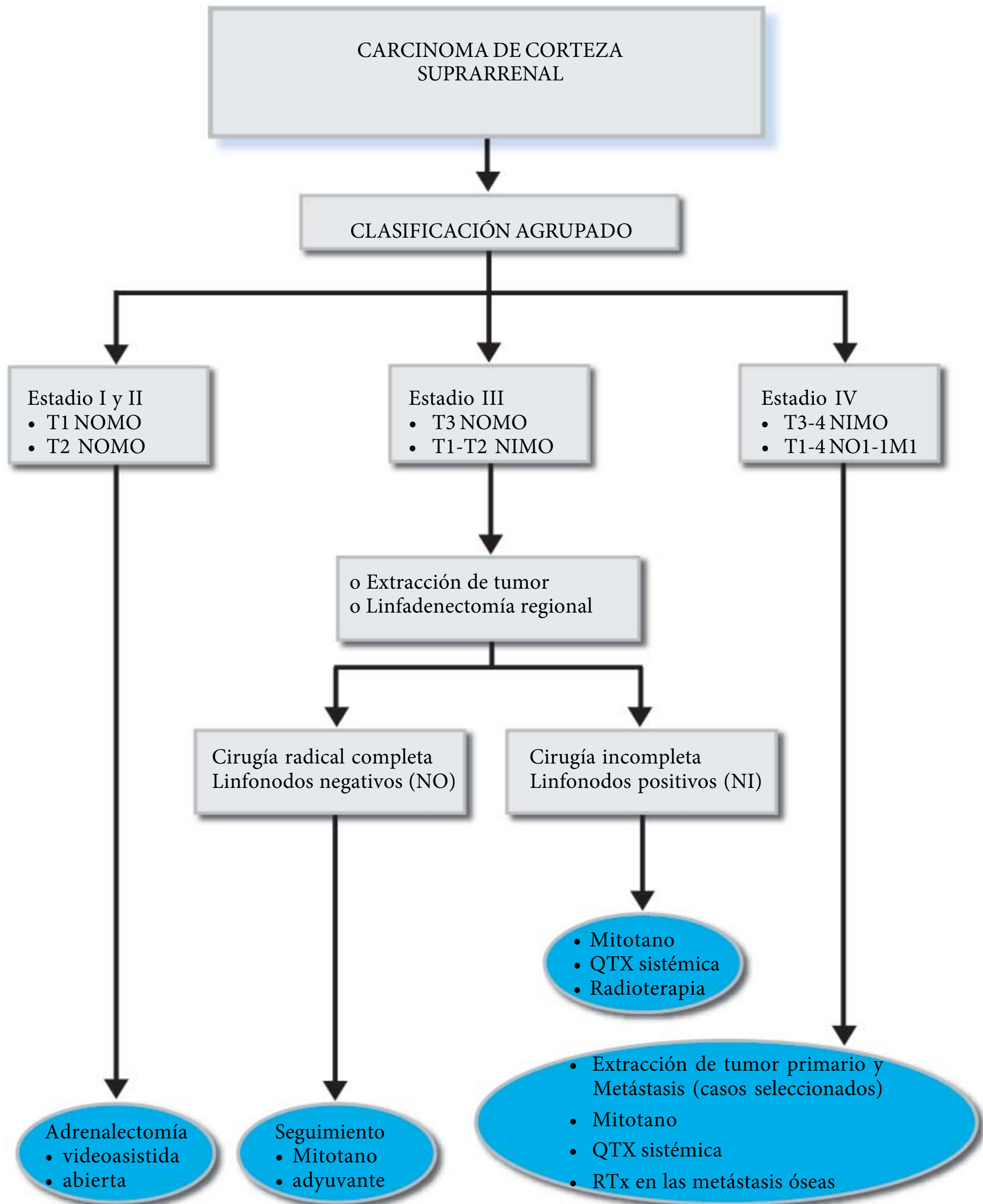
Algoritmo III
TUMORES DE SUPRARRENAL
FEOCROMOCITOMA
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
SOSPECHA DE FEOCROMOCITOMA
o HIPERTENSIÓN ARTERIAL 3X > 14 X 9 mmHG
o PAROXÍSTICA CONTINUA
Dosis:
• metanefrinas en plasma y/o orina
• catecolaminas en plasma y/o en la orina
Normal
Elevados
TC / RM de abdomen
Un tumor suprarrenal
• RM con señal hiperintensa en T2
Sospecha de tumores extra-adrenales
Asignación de MIBI
Tumor presente
Tumor ausente
Investigar otras causas de hipertensión arterial
Adrelalectomia
• Asistida por video
• Abierta
Cirugía
Nueva evaluación


Algoritmo IV
TUMORES DE SUPRARRENAL
SÍNDROME DE CUSHING
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
Sospecha de síndrome de Cushing
o Cuadro clínico
o Cortisol. (La pérdida del ritmo circadiano y la ausencia de supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, con 1-2 mg de dexametasona)
Corticoides exógenos
Sí
No
Orientación clínica
Investigación etiológica
• Dosis de ACTH
• Prueba de supresión con 8 mg de dexametasona
• TC / MR de abdomen, tórax y hipófisis
ACTH
ACTH
Síndrome de Cushing ACTH dependiente
Síndrome de Cushing ACTH independiente
Test de supresión 8 mg positivo
TC/RM tumor hipofisario presente
TC/RM abdomen hiperplasia suprarrenal bilateral
TC de tórax normal
Test de supresión 8 mg negativo
TC/RM hipofisis tumor ausente
TC/RM de abdomen y tórax
Hiperplasia suprarrenal bilateral
Tumor de pulmón, bronquios, páncreas
Test de supresión 8 mg negativo
TC/RM hipofisis tumor ausentes
TC/RM abdominal masa sólida
TC de tórax normal
Tumor productor de ACTH ectópico
Enfermedad de Cushing
Detectable
Indetectable (oculto)
Tumor suprarrenal
Cirugía de la hipófisis
Resección de Tumor
Adrenalectomía bilateral
Adrenalectomía unilateral

Algoritmo V

TUMORES DE SUPRARRENAL

CARCINOMA DE CORTEZA
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO



IMÁGENES ILUSTRATIVAS

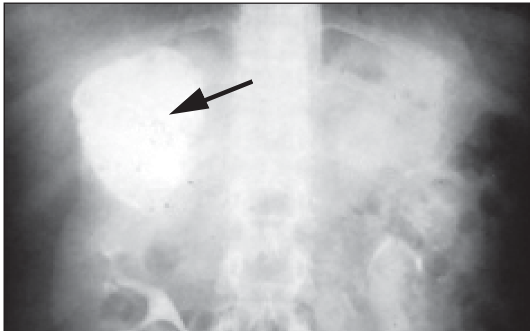


Imagen 1.1 Urografía escretora.
Adenocarcinoma feminitizante calcificado. Se evidencia gran calcificación en topografía de adrenal directa (flecha).

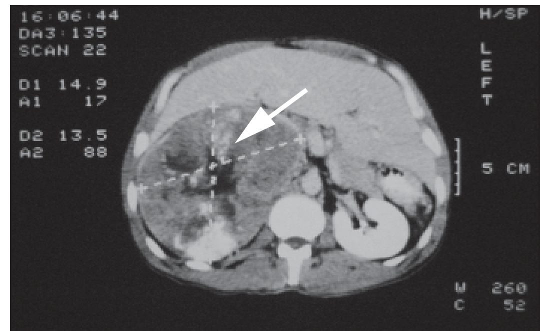


Imagen 1.2
Tomografía computadorizada de adenocarcinoma de adrenal directa. Tumor de grandes dimensiones, heterogéneo y con extensas áreas de necrosis (flecha).

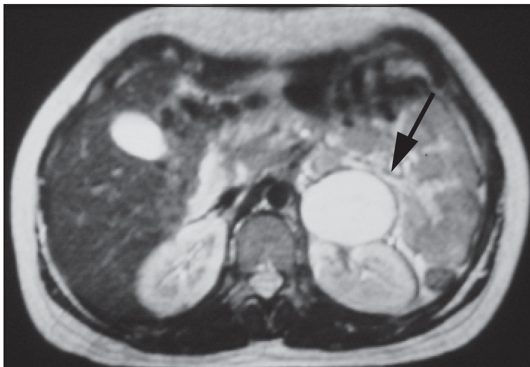


Imagen 1.3
Feocromocitoma de adrenal izquierda. Resonancia magnética con aspecto típico, demostrando señal de hipertensión en las imágenes ponderadas en T2 (flecha).

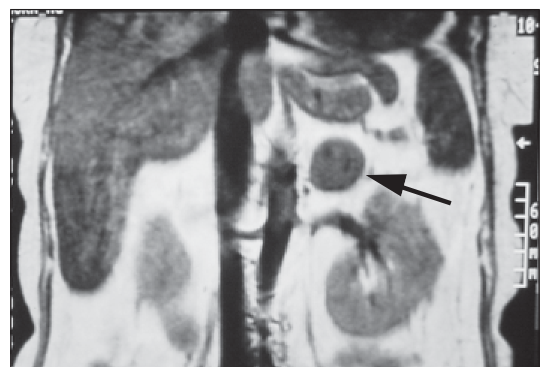


Imagen 1.4
Resonancia magnética de adenoma de adrenal izquierda. Tumor de pequeñas dimensiones, homogéneo, con cápsula bien definida y pocas áreas de necrosis (flecha).

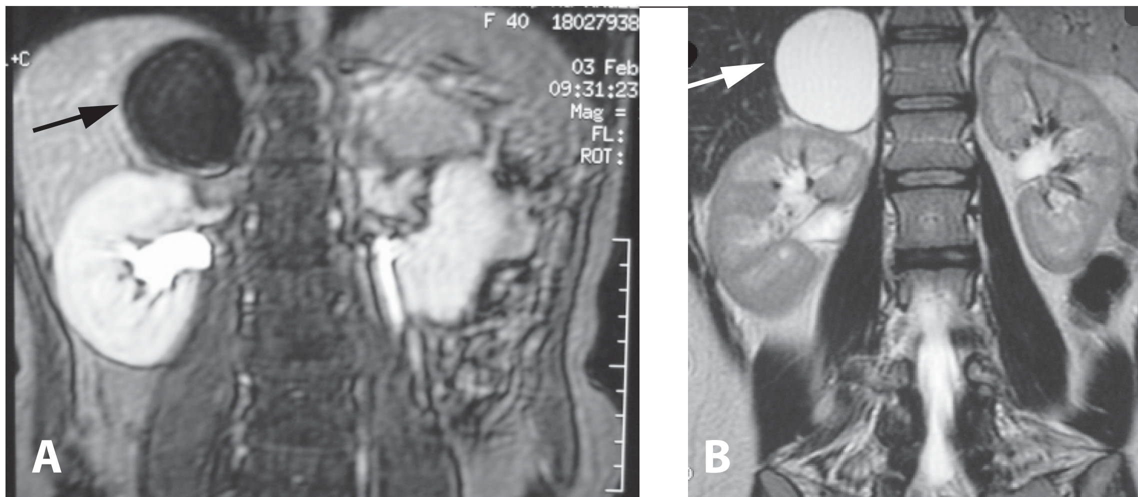


Imagen 1.5
Resonancia magnética de quiste de adrenal directa. **A:** imagen típica en T1 (flecha).
B: mismo caso, con imagen ponderada en T2 (flecha).

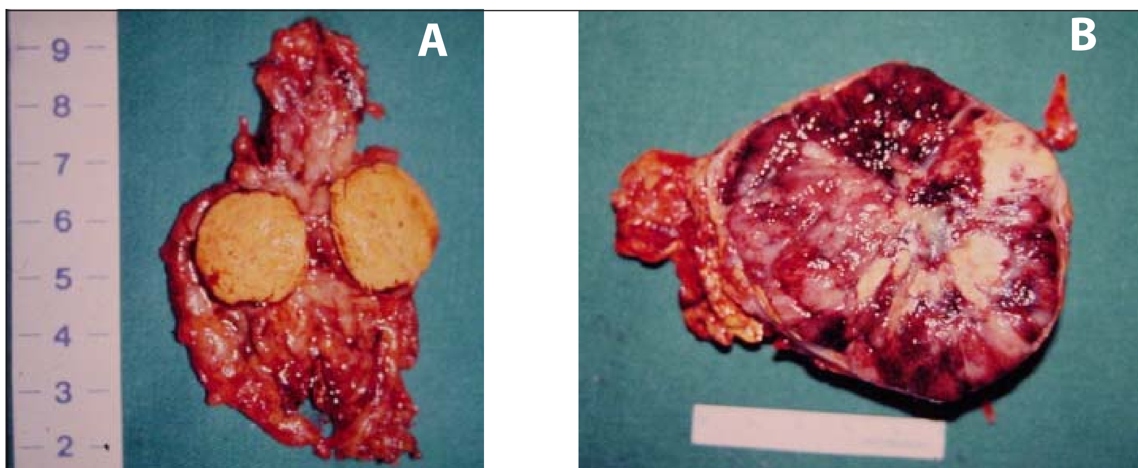


Imagen 1.6
Aspecto de superficie de corte de los tumores primarios de adrenal. **A:** Adenomas adrenales presentan cápsula bien definida, son homogéneos y tienen necrosis.
B: Adenocarcinomas son mayores, tienen arquitectura difusa y no homogénea, necrosis e invasión «capsular».

Referencias bibliográficas

1. Bailey RH, Aron De. The diagnostic dilemma of incidentalomas. Working through uncertainty. Endocrinol Metab Clin North Am. 2000;29:91-105.

2. Bencsik Z, Szaboles I, Goth M, et al. Incidentally detected adrenal tumors (incidentalomas): histological heterogeneity and differentiated therapeutic approach. J Intern Med. 1995;237:585-589.

3. Cook DM, Lorriaux Dt. The incidentally adrenal mass. Am J Med. 1996;101:88-94.

4. Copeland PM. The incidentally discovered adrenal masses. Ann Surg. 1984;199:116-122.

5. Herrera MF, Grant CS, van Heerden, et al. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. Surgery. 1991;110:1014-1021.

6. Pasqual E, Bacchetti S, Waclaw B, et al. Adrenal incidentalomas: indications for surgery. Chir Ital. 2003;55:29-34.

7. Pagani JJ, Bemardino ME. Incidence and significance of serendipitous CT findings in the oncologic patient. J Comput Assist Tomogr. 1982;6:268-275.

8. Icard P, Chapuis Y, Andreassian B, et al. Adrenocortical carcinoma in surgically treated patients: a retrospective study on 156 cases by the French Association of Endocrine Surgery. Surgery. 1992;112:972-9.

9. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. N Engl J Med. 1990;322:1195-201.

10. MacFarlane DA. Cancer of the adrenal cortex: the natural history, prognosis and treatment in the study of fifty-five cases. Ann R Coll Surg Engl. 1958;23:155-186.

11. Pommier RF, Brennan ME. An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. Surgery.1992;112:963-70.

12. Sullivan M. Adrenal cortical carcinoma. Urology. 1978;120:660-665.

13. Management of the clinically inapparent adrenal mass (incidentaloma). National Institutes of Health (NIH) State-of-the-Science Conference Statement. 2002, February 4-6.

14. Mansmann G, Lau J, Balk E, et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocr Rev. 2004;25:309-40.

15. Liu J, Kahri AI, Heikkilä P, et al. Ribonucleic acid expression of the clustered imprinted genes p57kip2, insulin-like growth factor-II and H19 in adrenal tumors and cultured adrenal cells. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:1766-71.

16. Bagheri B, Maurer AH, Cone L, Doss M, Adler L. Characterization of the normal adrenal gland with 18F-FDG PET/CT. J Nucl Med. 2004;45:1340-3.

17. Grossrubatscher E, Vignati F, Possa M, Lohi P. The natural history of incidentally discovered adrenocortical adenomas: a retrospective evaluation. J Endocrinol Invest. 2001;24:846-55.

18. Hussain S, Belldegrun A, Seltzer SE, et al. Differentiation of malignant from benign adrenal masses: predictive indices on computed tomography. AJR Am J Roentgenol. 1985;144:61-65.

19. Lau J, Balk E, Rothberg M, Ioannidis JP, et al. Management of clinically inapparent adrenal mass. Evid Rep Technol Assess. (Summ). 2002;56:1-5.

20. Bilbey JH, Mcloughlin RF, Kurkjian PS, et al. MR imaging of adrenal masses: value of chemical-shift imaging for distinguishing adenomas from other tumors. AJR Am J Roentgenol. 1995;164:637-42.

21. Boland GW, Hahn PF, Pena C, Mueller PR. Adrenal masses: characterization with delayed contrast-enhanced CT. Radiology. 1997;202:693-6.

22. Fontana D, Porpiglia F, Destefanis P, et al. What is the role of ultrasonography in the follow-up of adrenal incidentalomas? The Gruppo Piemontese Incidentalomi Surrenalici. Urology. 1999;54:612-6.

23. Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM, et al: Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:871-7.

24. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, et al. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. AJR Am J Roentgenol. 1998;171:201-4.

25. Honigschnabl S, Gallo S, Niederle B, et al. How accurate is MR imaging in characterisation of adrenal masses: update of a long-term study. Eur J Radiol. 2002;41: 113-22.

26. Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, et al. Delayed enhanced CT for differentiation of benign from malignant adrenal masses. Radiology. 1996;200:737-742.

27. Korobkin M, Brodeur FJ, Yutzy GG, et al. Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT attenuation values. AJR Am J Roentgenol. 1996;166:531-536.

28. Korobkin M, Lombardi TJ, Aisen AM, et al. Characterization of adrenal masses with chemical shift and gadolinium enhanced imaging. Radiology. 1995;197:414-418.

29. Rescinito G, Zandrino F, Cittadini G Jr, et al. Characterization of adrenal adenomas and metastases: correlation between unenhanced computed tomo-

graphy and chemical shift magnetic resonance imaging. Acta Radiol. 2006;47:71-6.

30. Bernardino ME, Walther MM, Phillips VM, et al. CT-guided adrenal biopsy: accuracy, safety, and indications. Am J Roentgenol. 1985;144:67-69.

31. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass («incidentaloma»). Ann Intern Med. 2003;138:424-9

32. Munver R, Ilbeigi P. Retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy. Cure Urol Rep. 2005;6:72-7.

33. Sworczak K, Babniska A, Stanek A, et al. Clinical and histopathological evaluation of the adrenal incidentaloma. Neoplasma. 2001;48:221-6.

34. Orth DN. Cushing's syndrome. N Engl J Med. 1995;332:791-803.

35. Makras P, Toloumis G, Papadogias D, et al. The diagnosis and differential diagnosis of endogenous Cushing's syndrome. Hormones (Athens). 2006;5:231-50.

36. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med.2007;356:601-1.

37. Disick GI, Palese MA. Extra-adrenal pheochromocytoma: diagnosis and management. Curr Urol Rep. 2007;8:83-8.

38. Widimsky J Jr. Recent advances in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. Kidney Blood Press Res. 2006;29:321-6.

39. Lenders JW, Pacak K, Eisenhofer G. New advances in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma: moving beyond catecholamines. Ann N Y Acad Sci. 2002;970:29-40.

40. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. Endocr Relat Cancer.2005;12:667-80.

41. van Erkel AR, van Gils AP, Lequin M, et al. CT and MR distinction of adenomas and nonadenomas of the adrenal gland. J Comput Assist Tomogr. 1994;8:432-438.

42. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. Am J Surg Pathol. 1984;8:163-9.

43. Medeiros LJ, Weiss LM. New development in the pathologic diagnosis of adrenal cortical neoplasms - a review. Am J Clin Pathol. 1991;97:73-83.

44. Pohlink C, Tannapfe A, Eichfeld D, et al. Does tumor heterogeneity limit the use of the Weiss criteria in the evaluation of adrenocortical tumors? J Endocrinol Invest. 2004;27:565-9.

45. Jensen JC, Pass HI, Sindelar WF, et al. Recurrent or metastatic disease in select patients with adrenocortical carcinoma. Aggressive resection vs chemotherapy. Arch Surg. 1991;126: 457-61.

46. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. N Engl J Med. 2007;356:2372-80.

47. Vassilopoulou-Sellin R, Guinee VF, Klein MJ, et al. Impact of adjuvant mitotane on the clinical course of patients with adrenocortical cancer. Cancer. 1993;71:3119-23.

48. Williamson SK, Lew D, Miller GJ, et al. Phase II evaluation of cisplatin and etoposide followed by mitotane at disease progression in patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a Southwest Oncology Group Study. Cancer. 2000;88:1159-65.

49. Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review, of the literature. Cancer. 1993;72:3145-55.



Capítulo 2

Tumores de Riñón

Antonio Carlos Lima Pompeo • Eric Roger Wroclawski • Márcus Vinicius Sadi

Introducción

La evolución de los métodos de análisis de imagen, en especial de ultrasonido (US), permite el diagnóstico precoz, el mejor conocimiento de la epidemiología e historia anual de los tumores renales. **Algoritmo I**
Los tumores renales pueden ser clasificados como sólidos o quísticos, benignos o malignos, cada cual requiere una conducta distinta.[1,2,3]
Tabla 2.1

Lesiones benignas renales

Los **quistes renales** son lesiones con componente líquido, y redondeados y frecuentes después de la quinta década de vida, que ocurren en más del 25% de las personas. El diagnóstico suele ser incidental, establecido por los US, realizada en exploraciones abdominales. A pesar de mostrar diferentes tamaños, son en su mayoría asintomáticos.[4]
En algunos casos se encuentran en su interior trabeculaciones o componentes sólidos. Esto caracteriza a los quistes complejos, lo que puede significar la simple presencia de contenido hemático o proteico, los tumores

TABLA 2.1. **Clasificación de los tumores renales más frecuentes**[3]

BENIGNOS	Quísticos	Quiste simple – Bosniak I Quiste Complejo – Bosniak II Riñones poticísticos Absceso renal
	Sólidos	Adenoma Oncocitoma Angiomiolipoma Pietonefrite xantogranulomatosa Hemangioma Leiomioma
MALIGNOS	Quísticos	Quiste Complejo – Bosniak III Quiste Complejo – Bosniak IV
	Sólidos	Carcinoma de células renales Tumor de Wilms Sarcoma Carcinoma de células transicionales

originados en su pared, y la transformación quística posible –Necrosis– un tumor sólido.[5,6]

La clasificación de los quistes renales propueta por Bosniak de I a IV, conforme esas lesiones se tornen progresivamente más complejas. *Tabla 2.2.* Asimismo, el comportamiento varía desde la simple observación a la intervención quirúrgica radical.[7] **Algoritmo II**

Las **adenomas renales** son las más comunes de las lesiones benignas sólidas del parénquima renal y son encontrados en 7 a 23% de las autopsias. Son tumores corticales bien diferenciados, que se plantean en los túbulos contorneados proximales. Pequeños, asintomáticos, por lo general menores de 1 cm de diámetro y rara vez se visualiza radiológicamente. Aunque son clasificados como benignos, no existen criterios clínicos, histopatológicos y bioquímicos claros que los distingan de los adenocarcinomas en fase inicial. En la práctica, deben ser considerados como cáncer renal, e iniciar tratamientos como tal. El pronóstico es favorable. En pacientes de edad avanzada y con comorbilidad relevante, la observación debe ser atenta.[8]

Los **oncocitomas** son tumores compuestos por células epiteliales con citoplasma eosinófilo finamente granular. Constituyen alrededor del 2 a 4% de los tumores renales, a menudo dos veces mayor en hombres que en mujeres. En general, son formaciones únicas menores de 5 cm,

Tabla 2.2. **Clasificación de Bosniak de quistes renales**

TIPO	DESCRIPCIÓN	SIGNIFICADO	RIESGO DE CÁNCER (%)
I	Paredes delgadas, sin septos o calcificaciones, densidad 0-20 HU y sin contraste.	Con certeza de quiste simple	Cero
II	Similar al tipo 1 pero con septaciones o calcificaciones finas de paredes(menor 1 mm.)	Es probablemente quiste simple	Próximo a cero
II F	Similar al tipo 2 sin características bien definidas	Es quiste complejo	≥10
III	Paredes gruesas, septaciones múltiples y finas, calcificaciones periféricas, densidad 0-20 HU y septos que captan contraste.	Puede ser quiste complejo o tumor maligno	45
IV	Paredes gruesas, septos espesos, calcificaciones difusas, densidad mayor que 20 HU, capta contraste	Es probablemente Tumor maligno.	90

pero puede llegar a más de 20 centímetros. Alrededor del 5% de los casos son bilaterales o múltiples, rara vez son malignos y en general, son asintomáticos.

La imagen tumoral cápsula bien definida y el aspecto central de rayos de rueda de carreta en la angiografía y la TC, es sugestiva de esos tumores pero los resultados semejantes se han descrito en casos de adenocarcinoma renal.

La dificultad de diagnóstico y comportamiento, en el informe de estos tumores hace que el tratamiento recomendado, incluso con un cuadro clínico sea similar al adenocarcinoma renal.[7,8]

Las **angiomiolipomas** representan alrededor del 3% de lesiones renales sólidas. También se conocen como hamartomas y se componen de músculo liso, vasos sanguíneos y el tejido adiposo, con la participación variable de estos componentes.[3] **Algoritmo III**

Estos tumores existen en 20 a 50% de los casos de pacientes con esclerosis tuberosa –dolencia autosómica dominante, predominantemente en mujeres jóvenes, que se caracteriza por retraso mental, epilepsia y

adenoma sebáceo. En tales casos, las lesiones suelen ser multifocales y bilaterales. En los demás, los tumores son generalmente únicos, unilaterales y principalmente entre las décadas cuarta y séptima de vida.[9]

El diagnóstico suele ser incidental. El dolor de espalda y la hematuria pueden estar presentes, sobre todo en tumores de gran tamaño. Estos pueden romperse espontáneamente y causar cuadros de hemorragias –síndrome de Wunderlich.[10]

En las US, las lesiones suelen ser hiperecoicas, mientras en la TC éstas representan coeficiente de atenuación negativa, características de tejido adiposo- ≤10 unidades Hoimsfield. Es importante destacar que la concomitancia de angiomiolipoma y adenocarcinoma no es extraña, especialmente en pacientes con esclerosis tuberosa, lo que implica cualquier intervención en caso de sospecha de cáncer.[11]

El tratamiento tiene como base la intensidad de los síntomas y el tamaño de la lesión. Los pacientes asintomáticos y con lesiones pequeñas menores de 4 cm, deben ser acompañados con exámenes de imágenes periódicos. Para los casos asintomáticos o tumores de grandes dimensiones, es recomendable el tratamiento quirúrgico. En caso de urgencia, por hemorragia con alteraciones hemodinámicas se recomienda evaluar las condiciones del riñón contralateral y tratamiento por embolización renal o exploración quirúrgica.[12]

Tumores renales malignos

Alrededor del 85% de los tumores renales sólidos son diagnosticados carcinomas renales, 5% de los tumores de células de transición y rara vez son sarcomas o tumores metastásicos de otros órganos. El resto son tumores benignos.

El carcinoma de células renales (CCR), también conocido como carcinoma de células claras, tumor de Grawitz e hipernefroma. Corresponde al 3% de los tumores malignos. Su incidencia en Brasil es de aproximadamente 3/100.000 habitantes y en EE.UU., tres veces mayor. Los hombres son afectados con mayor frecuencia que las mujeres (3:2), no habiendo diferencia significativa entre diferentes razas. El CCR tiene una prevalencia progresivamente mayor a partir de 40 años de edad, y la aparición en personas jóvenes es rara.[3,7,13]

Patología

Basado en aspectos morfológicos, histoquímicos, y el estudio citogenético, los tumores se clasifican en cuatro subtipos principales. [4,15,16] *Tabla 2.3*

Tabla 2.3. **Tipos de células, incidencia, genética y agresividad biológica de carcinomas de células renales.**[14-16]

TIPO DE CÉLULA	INCIDENCIA (%)	GEN: CROMOSOMA	AGRESIÓN BIOLÓGICA
Células claras convencional	75	VHL 3p	++++
Papilar tipo I	5	c-met: 7q	++
Papilar tipo II	10	FH: lq	+++
Células cromofobas	5	BHD: 17p	+
Conductos colectores (Bellini)	2	-	+++++
CCR no clasificados	2	-	-

VHL = von Hippel – Lindau;
FH = fumarato hidratasa;
BHD = Birt-Hogg-Dubé

El sistema de graduación histológica más utilizado en el CCR es el de Fuhrman, y tiene una gran importancia como factor de pronóstico.[17] *Tabla 2.4*

Tabla 2.4. **Clasificación histológica Fuhrman**[17]

Grado I	Nucleolo ausente o mínimo, los núcleos uniformes redondos hasta 10 micrones
Grado II	Nucleolo pequeño visible a 400x; núcleos irregulares de hasta 15 micrones
Grado III	Nucleolo prominente visible a 100x, núcleos irregulares de hasta 20 micrones
Grado IV	Nucleolo prominente con cromatina densa, núcleo bizarro y multilobulado ≥20 micrones.

Etiología

Sigue siendo objeto de controversia. Incluye el tabaquismo, la herencia, la obesidad, la urbanización, la exposición a cadmio, asbesto y ciertos productos derivados del petróleo como posibles factores causales.

La transformación maligna de los adenomas en el CCR es una posibilidad. En contra de las similitudes histopatológico, ultra-estructuras e inmunocitoquímicas.[18,19,20]

Los agentes carcinogenéticos no dializables, también pueden ser responsables para la generación del tumor, dada la mayor incidencia de CCR en pacientes con insuficiencia renal terminal.[21,22]

La pérdida de genes supresores de tumores o la aparición de oncogenes por mutaciones celulares son considerados como mecanismos importantes en el origen de este cáncer.[23,24]

Historia Natural

El comportamiento biológico del CCR es variable, pero en general, crece lentamente. Las regresiones espontáneas, aunque relatadas, son raras. Estos tumores se diseminan por vía linfática, hematógena y por contigüidad. La metástasis está directamente relacionada con el tamaño de la lesión primaria. Sólo el 8% se encuentran en los tumores menores de 5 cm, 80 % de los pacientes con tumores de diámetro superior a 10 cm constituyen los casos más frecuentemente afectados por metástasis, en orden: los pulmones, los ganglios linfáticos periaórticos y pericava, el hígado y huesos.[25-26]

Los factores del pronóstico del CCR están relacionados con el estado clínico del paciente y el comportamiento biológico del tumor.[19]

Cuadro clínico

La hematuria micro o macroscópica es la manifestación clínica más común, que se encuentra 60% de los pacientes. La tríada clásica consiste en hematuria, dolor abdominal o de espalda y una masa palpable está presente en menos del 10% de los casos. El dolor óseo puede estar presente en casos de metástasis a los síntomas respiratorios y esqueléticos en los casos de afectación pulmonar. La varicocele significa complicación de aparición aguda de la vena renal o la vena cava inferior.

Manifestaciones paraneoplásicos están presentes en 20 a 40% de los casos de CCR y el resultado de la secreción de polipéptidos y factores humorales. Señalar eritrocitosis, anemia, hipercalcemia, fiebre, hipertensión arterial y disfunción del hígado –el síndrome de Stauffer. Comúnmente estas manifestaciones suelen desaparecer con la eliminación del tumor. Sin embargo, cuando persisten o aparecen tardíamente, se sospecha de enfermedad metastática.[3,7,13]

Diagnóstico

Alrededor del 30 al 60% de CCR son diagnosticados casualmente por estudios de imagen, aun en fase asintomática.[1,28,29] *Tabla 2.5*

Tabla 2.5. **Clasificación. Exámenes complementarios**[1,28,29]

Sangre	Hemograma Pruebas de función renal Pruebas de función hepática Fosfatasa alcalina Calcio
Orina	Tipo I Cultura
Imagen	US/TC/RM del abdomen RX o TC de tórax Asignación de hueso: dolor óseo está presente y/o elevación de la fosfatasa alcalina

Aunque la urografía excretora tiene utilidad en la evaluación inicial de la hematuria, en la actualidad el ultrasonido (US) y exploración por tomografía computarizada de abdomen (TC) tienen ventajas en la caracterización de las masas renales. El US es la prueba más ampliamente utilizado, a bajo costo, por la sencillez, y sobre todo para permitir el diagnóstico diferencial entre las masas quísticas y sólidas. Cuando se combina con Doppler pueden dar información más precisa sobre la presencia y extensión tumoral en la vena renal y cava inferior.[1,13,30,31]
Por otra parte, el examen de estudio para el diagnóstico y clasificación del CCR es la TC, ya que permite una mejor caracterización de los

tumores menores de 2 cm, de los linfáticos regionales y la posible afectación de estructuras adyacentes.[28,32]
La resonancia magnética (RM) rara vez da información adicional al TC de las características del tumor, pero define adecuadamente la extensión de tumores neoplásicos.[33,34]
La arteriografía renal selectiva tiene indicaciones limitadas para casos complejos seleccionados para la nefrectomía parcial o embolización tumoral, pero ha sido sustituida recientemente por angiorresonancia.[35]
La biopsia por punción de la masa tumoral no se recomienda por el riesgo, aunque es raro, la implantación de células en la trayectoria de la punción, y principalmente por los resultados falso-negativos.[36]

Clasificación

El estudio del tumor es de suma importancia en la planificación y evaluación terapéutica del pronóstico. La clasificación más aceptada actualmente es la TNM-2002, aunque la propuesta de Robson, durante décadas, es la más aceptada por algunos.[37,38] *Tabla 2.6*

Tratamiento

La planificación terapéutica de CCR basada en la clasificación del tumor y estado clínico del paciente. (Algoritmo IV) La mayoría de estos tumores se limita al riñón (T1-T2) o localmente avanzado (T3-T4), con motivo del diagnóstico, fase en la que puede ser curado o controlado, a mediano o largo plazo. El restante 10 a 20% son metastáticos y la cura es improbable.[1,13,18]

El tratamiento de tumores localizados

Nefrectomía radical. El tratamiento más eficaz para los tumores mayores de 4 cm o múltiples, así como aquellos con enfermedad localmente avanzada, es la nefrectomía radical, ya que estos tumores tienen diversos grados de resistencia a la radioterapia, la quimioterapia, inmunoterapia y terapia hormonal.[39-50]
La realización de la linfadenectomía, así como su extensión nefrectomía radical es controversial.[41]

Tabla 2.6. **Sistema de clasificación TNM 2002 de carcinoma de células renales**

T	Tumor primario
TX	Tumor primario no evaluado
TO	No hay evidencia de tumor primario
T1	Tumoral ≤7 cm, limitado al riñón
T1a	Tumor ≤4 cm, limitado al riñón
T1 b	Tumor >4 cm <7 cm, limitado al riñón
T2	Tumor >7 cm, limitado al riñón
T3	Tumor se extiende a los vasos renales principales o invade la glándula suprarrenal o los tejidos perirrenales, pero no más allá de la fascia de Gerota
T3a	Tumor que invade la glándula suprarrenal o los tejidos perirrenales, pero no más allá de la fascia de Gerota
T3b	Tumor que se extiende en la vena renal o la vena cava por debajo del diafragma
T3c	Tumor se extiende a través de la vena vela por encima del diafragma e invade la pared
T4	Tumor que invade más allá de la fascia de Gerota
N	Ganglios linfáticos regionales (hiliares, para aórticos y paracavos)
NX	Ganglios linfáticos regionales no evaluados
N0	Sin metástasis a los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un linfonodo regional
N2	Metástasis en más de un linfonodo regional
M	Metástasis a distancia
MX	Metástasis a distancia no evaluadas
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia

Clasificación de Robson estadificación para estudio del carcinoma de células renales

Estadio I	Tumor confinado al riñón, sin invasión de la cápsula renal
Estadio II	Invasión grasa perirrenal
Estadio III	Invasión vena renal (lila) o linfonodos regionales (IIIb) o ambos (lllc)
Estadio IV	Invasión de órganos adyacentes (IVa) o de órganos a distancia (IVb)

Varios tipos de acceso y de incisiones son posibles y deben adaptarse en función del tamaño del tumor y la localización, el cuerpo del paciente y la experiencia del equipo quirúrgico.

Nefrectomía parcial, con un margen de seguridad, incluso milímetros, tiene indicaciones en el tratamiento de pacientes con CCR en un riñón

único, los tumores bilaterales, pacientes con disminución general de la función renal, o incluso con el potencial para desarrollar insuficiencia renal como las siguientes condiciones: diabetes, del riñón poliquístico, y estenosis de la arteria renal.[7,13,42]

En el caso de la imposibilidad de este procedimiento, la enucleación del tumor debe ser contemplada, pero como rutina debe ser evitada por un mayor riesgo de recurrencia local. Otras opciones para estos pacientes, como la ablación tumoral por radiofrecuencia, la crioterapia o la embolización selectiva del tumor se pueden utilizar, pero no existe el consenso sobre la eficiencia y seguridad de estos a largo plazo. Otra alternativa, menos indicada en un solo riñón o en enfermedad bilateral es la nefrectomía radical seguida de diálisis. La realización de un trasplante de riñón debe esperar uno o dos años después de la nefrectomía, el tiempo necesario para la observación de la inexistencia de recurrencias.[43]

Se prioriza también la nefrectomía parcial para tumores menores de 4 cm sólo en pacientes con riñón contralateral normal. En estas condiciones, la probabilidad de progresión de la enfermedad es semejante de pacientes sometidos a nefrectomía radical con la ventaja de la preservación del parénquima y, en consecuencia, de las funciones renales. Rutinariamente, no hay ninguna indicación de la linfadenectomía en estos casos.

La indicación para tumores únicos mayores de 4 cm (T1b) con riñón contralateral normal es muy controvertida y debe ser realizada sólo en situaciones especiales como, por ejemplo, tumores periféricos bien delimitados. Es obligatorio el empleo de ultra sonido de contacto para eliminar la presencia de tumores multifocales.

Tumor con extensión vascular. Los pacientes con tumores con invasión de la vena renal y vena cava inferior son tratados quirúrgicamente.

Algoritmo V

En el caso de extensión de vena cava inferior por debajo del nivel de la vena supra-hepática, se hace la eliminación del trombo concomitante a nefrectomía radical.

Cuando el trombo tumoral alcanza el nivel de las venas supra-hepáticas o aurícula derecha, hay necesidad de un equipo multidisciplinario y *bypass* cardiopulmonar con hipotermia.[51,52]

Tumor bilateral. En los casos de CCR bilaterales, el tratamiento debe ser individualizado y, cuando sea posible, con procedimientos conservadores por medio de parcial bilateral, o radical de los más dañados. La presencia de tumores sincrónicos bilaterales confiere el peor pronóstico en los pacientes, ya que la mitad de ellos tienen diagnóstico de metástasis a distancia.

El tratamiento de los tumores metastásicos

En los casos de dolencia metastática, dependiendo de la extensión tumoral, el estado general del paciente y de los recursos disponibles existen diversas opciones terapéuticas sistémicas que pueden asociarse o no a la extirpación del tumor de riñón. *Tabla 2.7* **Algoritmo VI**

Tabla 2.7. **Indicación de la nefrectomía en CCR metastático**
• Con el objetivo de una cura, realizado conjuntamente con resección de las metástasis
• Expectativa de regresión espontánea de metástasis, que es un fenómeno raro
• Cómo procedimiento citorreductor seguido por tratamiento complementario
• Con el objeto de paliar los síntomas locales o sistémicos.

Entre estos, ha sido la inmunoterapia, quimioterapia y radioterapia en determinadas situaciones y, más recientemente, el uso de terapias de objetivo molecular. Para los casos extremos son ofrecidas medidas sólo paliativas.[53-55]

Merece destacarse que el uso de la poliquimioterapia no mostró eficacia terapéutica en el CCR, que es considerado un tumor quimiorresistente.

Desde hace poco tiempo, la inmunoterapia con interferón o interleucina-2, utilizados solos o en asociación con quimioterapia, se ha constituido en el tratamiento elegido.[56,57]

La tendencia actual en pacientes con metástasis única y condiciones clínicas favorables es la retirada del tumor del riñón seguida por la extirpación quirúrgica o destrucción física de la misma con la utilización de radioterapia o radiofrecuencia. En caso de metástasis múltiples después de la nefrectomía del tumor de riñón se introduce tratamiento sistémico complementario, que ha cambiado significativamente en los últimos años.[56-60]

Los avances recientes sobre la biología molecular propiciaron la comprensión de eventos relacionados al cáncer renal y facilitaron el desenvolvimiento de medicamentos con efecto beneficioso terapéutico. En este contexto, las vías moleculares básicas de transformación neoplásica de los tumores renales de células claras (RCC) tienen relación con las pérdidas o mutaciones del gen supresor de Von Hippel-Lindau (VHL-cromosoma 3p25), fenómeno que eventualmente también puede ser observado en tumores renales esporádicos. La pérdida de función de VHL resulta en aumento de la expresión de factores de crecimiento pro-angiogénicos que incluyen el factor de crecimiento endotelial (VEGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). El resultado final es el desenvolvimiento de angiogénesis, de progresión tumoral y de formación de metástasis.[61-63]

Las mutaciones que llevan a un aumento de actividad de m-TOR (*mammalian target of rapamycin*), una proteína que regula la progresión del ciclo celular de G1 a S resulta en sobre regulación de la actividad de HIF (factor de inducción de hipoxia) que también predispone al desenvolvimiento neoplásico.[64]

En base a esos nuevos conceptos moleculares fueron desarrolladas recientemente terapias contra alvos específicos de RCC, cuyos resultados muestran respuestas antineoplásicas significativas. Estas se basan en la inhibición de VEGF utilizando anticuerpos monoclonales anti VEGF (bevacezumabe), inhibidores de la tirosina-quinasa con acción múltiple sobre un grupo de receptores VEGF, PDGF (sunitinibe, sorafenibe) y fármacos (tensirolimus) que actúan en otras vías (m-TOR).[65-72]

La eficacia del sunitinibe (SU 11248 –aprobado por el FDA) para el tratamiento del cáncer renal avanzado fue mostrada en estudio randomizado, multicéntrico que incluyó portadores de RCC metastático (n = 750), vírgenes de tratamiento, después de la nefrectomía comparada con interfelon-alfa. La elección de tratamiento fue aleatoria en proporción 1:1 para recibir sunitinibe en ciclos de 6 semanas, siendo 4 con 50 mg/día/vía oral seguida de 2 semanas sin tratamiento o, interferon-alfa en ciclos de 6 semanas con 9 UI subcutáneas 3 X/semana. La sobrevida libre de progresión fue de 47.3 semanas para el sunitinibe y de 24.9 semanas para el interfelon-alfa. El porcentual de respuesta positiva fue igualmente superior en el primer grupo (24.8% vs 24.9%). La tasa de abandono en razón de eventos adversos fue de 8% para sunitinibe y del 13% para interferon-alfa. Los efectos colaterales más relata-

dos con sunitinibe (toxicidad grado 3 y 4) fueron astenia, neutropenia, diarrea, hipertensión arterial, alteraciones cutáneas, principalmente palmo-plantares y despigmentación de cabellos.[65] Otro estudio con pacientes portadores de CCR metastático (n = 63) refractario es el tratamiento con citoquinas que recibieran sunitinibe (50 mg/día) en ciclos de 6 semanas mostró que 25 (40%) de estos tuvieron respuesta parcial y 17 (27%) estabilización de la molestia.[66]

La eficacia de sorafenibe (bay 43-9006 –aprobado por el FDA) en el tratamiento de Ca renal avanzado fue demostrada en varios trabajos.[67-69] Uno de estos, randomizado, doble-ciego, controlado por placebo, empleó este fármaco en pacientes con dolencia metastática resistente a terapias convencionales con interferon. Fueron incluidos 903 pacientes de los cuales 451 recibieron sorafenibe 400 mg/vía oral/3 x día y 452 apenas placebo. La progresión libre de dolencia fue de 5.5 meses en el grupo sorafenibe vs 2.8 meses en placebo. El riesgo de muerte fue igualmente reducido en el primer grupo (HR = 0,72). Los efectos adversos más comunes fueron diarrea, rash cutáneo, fatiga y reacciones cutáneas palmo-plantares.[67]

El bevacizumabe, anticuerpo monoclonal que se une al VEGF inhibiendo su actividad biológica in Vitro fue testeado en un estudio fase III (CALBG-90206), en pacientes con CCR metastático (n = 732) sin tratamiento previo. Comparándose en asociación de este fármaco con interferon-alfa vs interferon como monoterapia.[70] La sobrevida libre de progresión fue de 8.5 meses en el grupo con terapia combinada vs 5.2 en el grupo interferon (p = 0,0001). La toxicidad en el grupo con terapia combinada fue superior.

El temsirolimus es otro fármaco recientemente aprobado por el FDA para el tratamiento de CCR metastático, principalmente de mal diagnóstico (criterios de Motzer).[71,72] Un estudio aleatorio que incluye 626 pacientes con estas características sin tratamiento previo comparados los resultados de empleo de temsirolimus 25 mg/EV/semana vs interferon o combinación de los medicamentos.[72] La sobrevida mediana global para el grupo que recibió interferon combinado apenas con temsirolimus fue respectivamente 7.3, 8.4, y 10.9 meses (*tabla 2.8*). La toxicidad más común asociada al temsirolimus fue rash cutáneo, edema periférico, hiperglicemia y hiperlipidemias.

Tabla 2.8. **Resultados de la terapia de alvo molecular**

Referencia	Agente	No. de estudio	Diseño prévia	Terapia objetiva (%)	Respuesta progreso (m)	TIempo
Rini et al., 2008	Bevacizumabe	732 vs INF	Bev + INF	- 13,1	25,5 vs	8,5 vs 5,2
Motzer et al., 2007	Sunitinibe	750	INF	-	31 vs 6	11 vs 5
Escudier et al., 2007	Sorafenibe	903	Placebo	Varias	10 vs 2	5,5 vs 2,8
Hudes et al., 2007	Temsirolimus	626 Vs T + INF	T vs INF	- 7,3 vs 8,4 (SV global mediana)	10,9 vs vs 4,5	5,5 vs 3,1

Llegamos a la conclusión mediante el análisis de la literatura, que en el tratamiento de CCR metastático existe fuerte justificación para el empleo de fármacos con alvo molecular que combinadas con nefrectomía (cuando es posible) constituye la terapia de primera línea.

El conocimiento actual no permite, incluso, el desarrollo de un algoritmo padrón. La tendencia es el empleo sistémico de esos fármacos adaptados a los criterios de riesgo (Motzer).[71] Por ello, para pacientes con buen pronóstico o intermedio, la preferencia es el empleo de sunitinibe o sorafenibe o bevacizumabe asociado a interferon-alfa. Para casos con mal pronóstico, el temsirolimus tiene la preferencia de la mayoría de los autores.

El empleo de interleucina 2 en altas dosis es reservado a un grupo selecto de pacientes con edad <60 años, en buen estado general, histología tumoral con características alveolares y hiper expresión de anidrase carbónica. Este régimen, aunque es muy tóxico, y que necesita de internación hospitalaria con cuidados intensivos, puede presentar respuestas terapéuticas muy significativas.[74,75]

En todos los casos los esquemas terapéuticos presentados existe destaque para la realización previa de nefrectomía. La neoadyuvancia sigue siendo tema muy controversial. Para los próximos años numerosos estudios en proceso con fármacos empleados solos o en combinación deberán determinar con mayor presición las estrategias que puedan ofrecer las mejores expectativas terapéuticas.[74-78]

Pronóstico

La evolución de estas neoplasias está relacionada con factores tumorales y también a las condiciones clínicas del paciente.[1,39,40,43,48,52,53,55,57,59,61,71] Dentro de los primeros se destacan el estadio patológico, el grado de anaplasia y el subtipo histológico. La asociación de factores permite la elaboración de tablas que entregan con mayor precisión informaciones sobre el pronóstico (*Tabla 2.9*).

Tabla 2.9. **Sistema pronóstico integrado simplificado**

Estadio T	**1**		**2**	**3**		**4**
Grado de Fuhrman	1-2	3-4		1	>1	
			↓			
ECOGPS	0 ≥1	0 ≥1		0 ≥1	0 ≥1	
Grupo de riesgo	bajo		moderado			alto

Para obtener un grado de riesgo inicie por la línea superior de la tabla y descienda cada línea hasta la última celda

T – tumor; ECOGPS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

El estadio patológico constituye el factor más importante y la sobrevida media en dolencia confinada en los riñones (T1-T2) es del 70%-90% en cinco años con reducción de 15% a 32% cuando existe invasión de grasa peri renal.

El envolvimiento tumoral vascular y principalmente de los linfonodos, son reconocidos como factor de mal pronóstico. La sobrevida en cinco a diez años relatada en esas circunstancias es de 10% a 30% y de 5% respectivamente.[1,39]

Pacientes con dolencia metastática en condiciones clínicas satisfactorias tiene sobrevida de 10-20 meses en cuanto a aquellos en mal estado general es aproximadamente 6 meses. Al momento de la aparición de las metástasis tiene significado pronóstico, pues cuando son diagnosticados al mismo tiempo que la lesión primaria la sobrevida es menor que en los casos de aparecimiento tardío, es decir, asincrónicas. El sitio de metástasis también interfiere en el pronóstico, que es peor cuando

estas ocurren en el sistema nervioso central comparativamente a las metástasis pulmonares y óseas.[63,71]

Motzer et al.[71] definen en 1999, otros factores pronósticos importantes para pacientes con CCR metastático que incluyen hemoglobina abajo del límite normal, escala de performance clínica de Karnofsky <80%, desidrogenasa láctica >1,5 vez el límite superior normal, calcio sérico total corregido >10 mg/dl y ausencia de nefrectomía para diagnóstico. La asociación de estos factores permitió el establecimiento de una puntuación de riesgos que contribuye para la orientación terapéutica de estos pacientes (*tabla 2.10*).

TABLA 2.10. **Clasificación de riesgo para Ca renal metastático – n = 670 (adaptado de Motzer et al.[71])**

	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
Número de factores de riesgo	1	1 a 2	3 o más
SV mediana (meses) (%)	20	10	4
SV mediana - 1 año (%)	71	45	31
SV – 2 años (%)	42	17	7
SV – 2 años (%)	12	3	0

Seguimiento

El CCR puede, en cualquier momento y etapa de evolución, presentar reincidencia local o distante. Por esta razón, el seguimiento clínico tiene importancia fundamental.[79,80]

El riesgo de recurrencia depende del estadio y grado histológico del tumor, y el pronóstico también depende de la condición clínica del individuo. *Tabla 2.11*

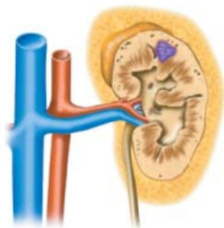
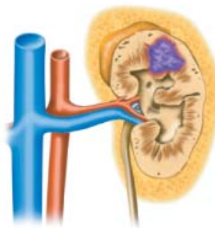
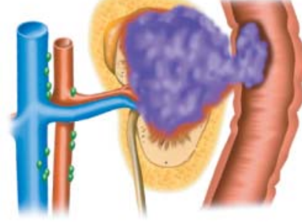
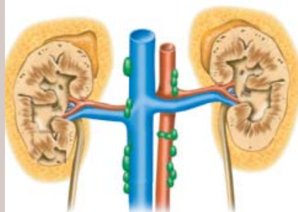
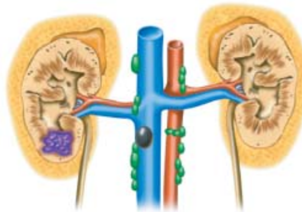
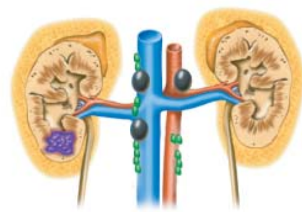
Tabla 2.11. **Seguimiento recomendado para pacientes portadores de CCR**

	RIESGO DE RECIDIVA	EXAMEN RECOMENDADOS	INTERVALO DE EVALUACIÓN	EXAMEN OPCIONAL CUANDO JUSTIFICADOS
P R o p E D E U T I C A	Todos los pacientes	Examen físico, creatinina y Hb	4 a 6 semanas Después de cirugía (1 consulta de seguimiento)	—
	Bajo	Examen físico y Laboratorio, US de abdomen después de 6 meses seguimiento anual.	Semestral por 2 años, anual de 2 a 5 años *(considerar > 5 años en casos seleccionados)*	*FA; TC abdominal; Radiografía de tórax
	Moderado	Examen físico y laboratorio, radiografía de tórax, TC de abdomen a los 6 meses y seguimiento US/TC de abdomen anual	3 a 6 meses por 2 años, semestral de 2 a 5 años anual después de los 5 años	TC de tórax; cintilografia ósea
	Alto	Examen físico y laboratorio,** radiografía de tórax a los 6 meses por 2 años y anual a seguir, TC de abdomen a los 6 meses y TC/US de 6 meses por 5 años y seguimiento anual	Cada 3 meses por 2 años, semestral de 2 a 5 años, anual luego	TC de tórax; cintilografia ósea

Hb = hemoglobina; FA = fosfatase alcalina; RL = recidiva Local; LN linfonodos;
US = ultra-sonografía; TC = tomografía computarizada; * FA elevada en pre-operatorio,
** hemograma, creatinina, FA.

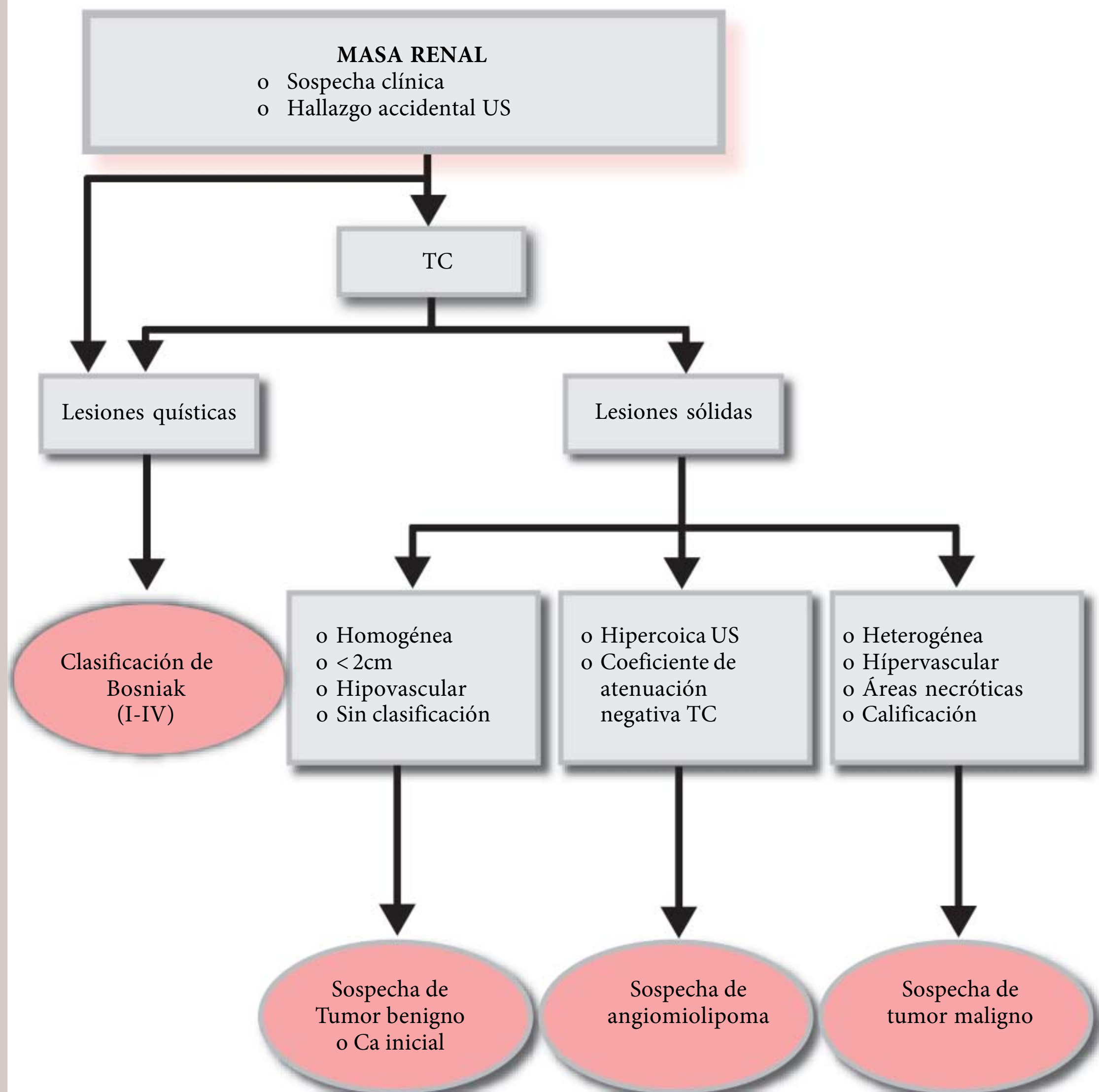
Tumores de riñón

Sistema de clasificación TNM 2002

T	 T1a <= 4 cm  T1b >4 <= 7 cm  T2 >7 cm  T3a  T3b  T4
N	 N0  N1  N2
M	 M0     M1

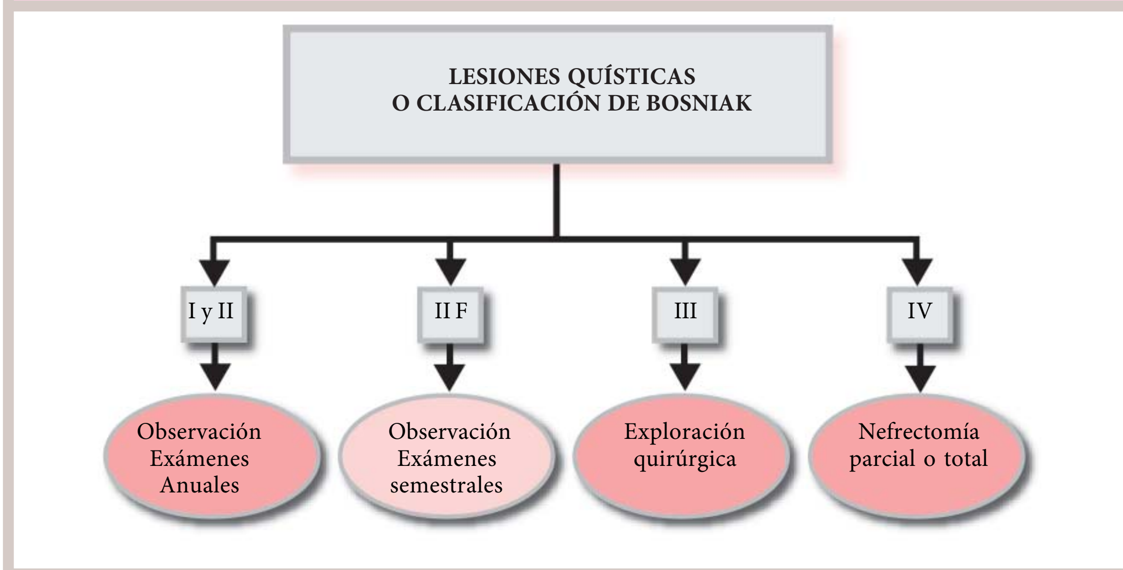
Algoritmo I

TUMORES DE RIÑÓN **DIAGNÓSTICO**



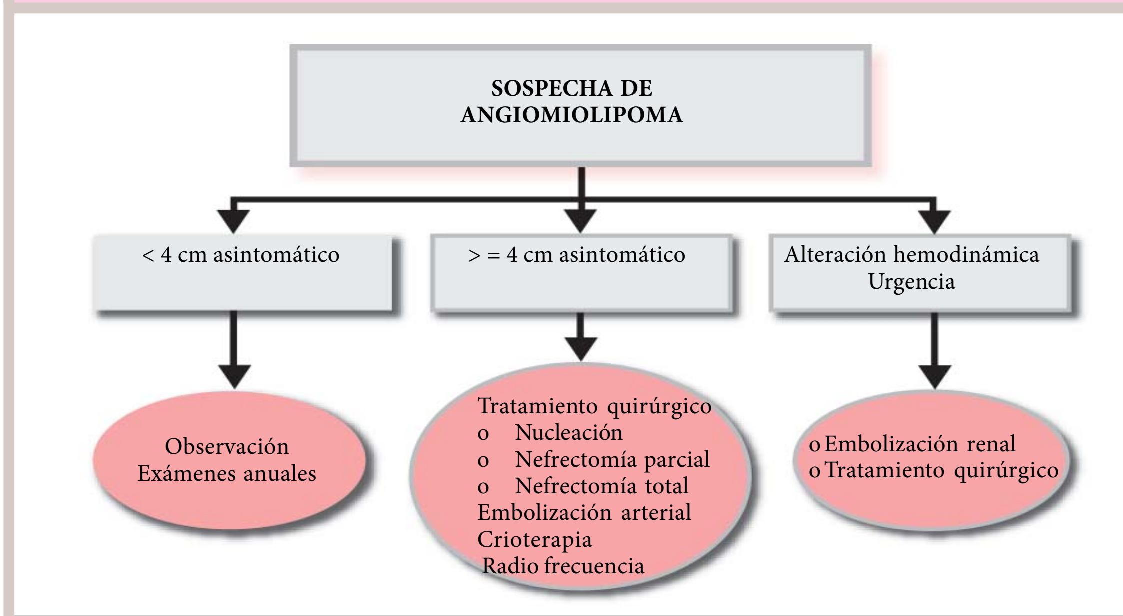
Algoritmo II

TUMORES DE RIÑÓN **CONDUCTA EN LAS LESIONES QUÍSTICAS**



Algoritmo III

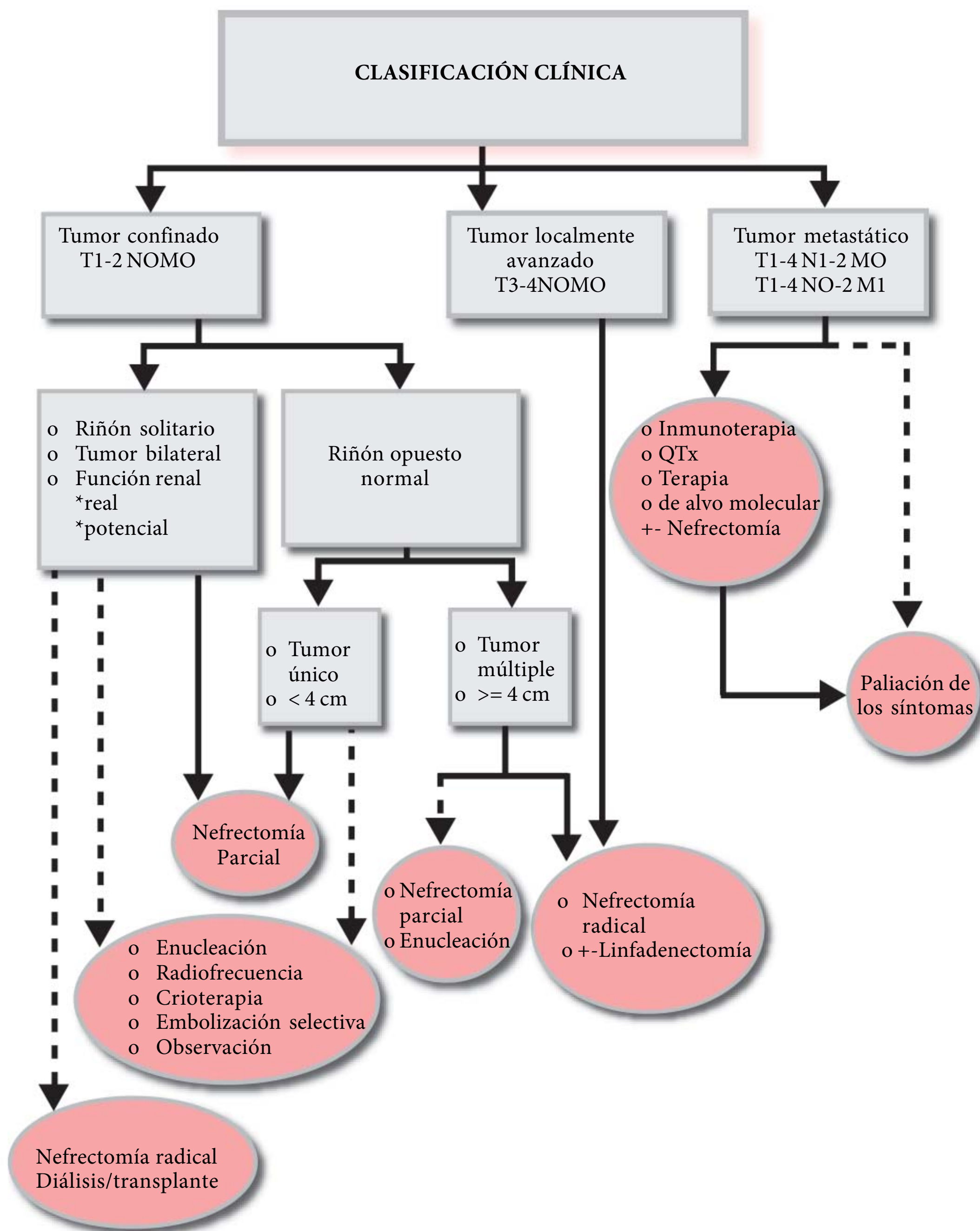
TUMORES DE RIÑÓN **TRATAMIENTO DE ANGIOMIOLIPOMA**

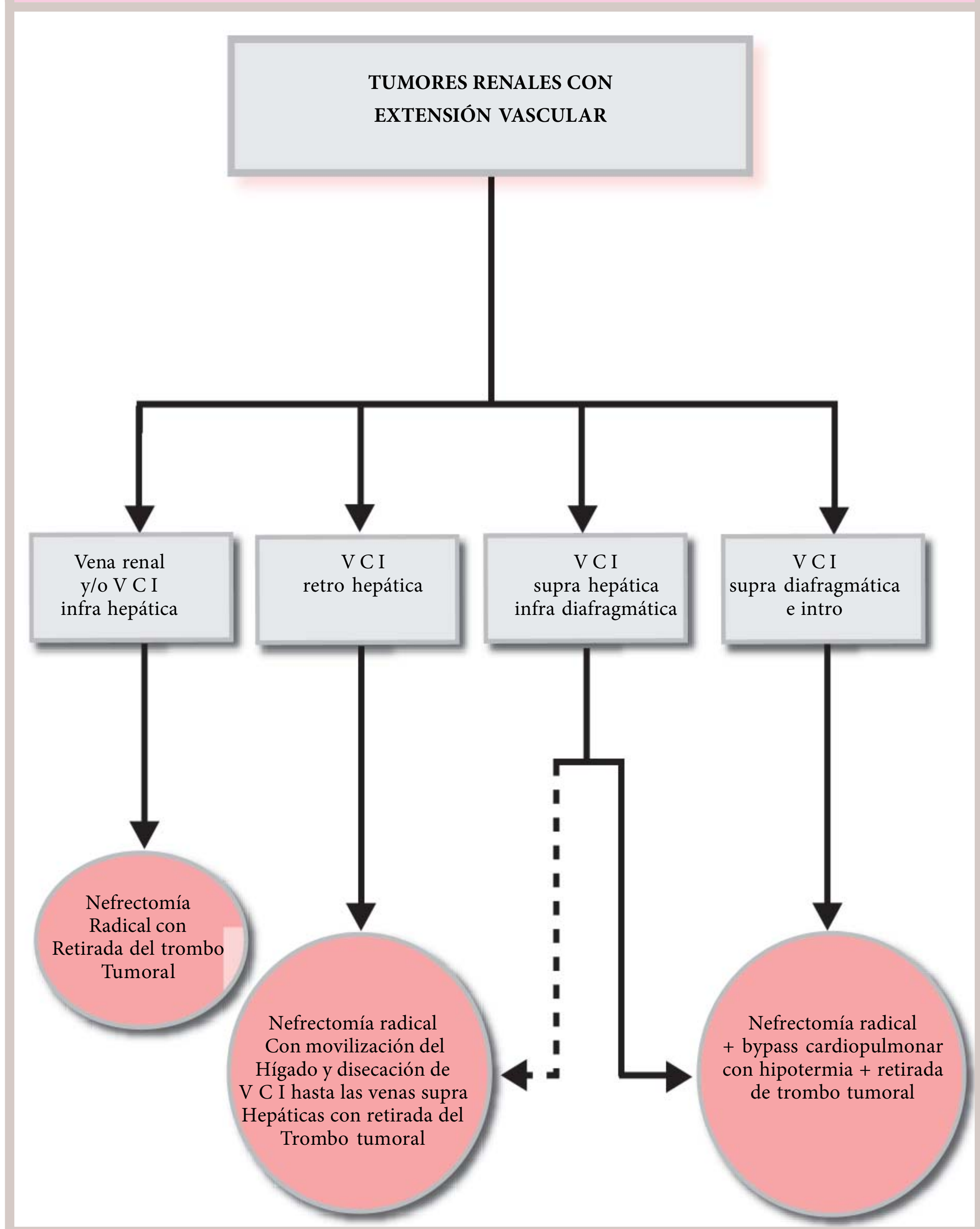


Algoritmo IV

TUMORES DE RIÑÓN

TRATAMIENTO DE CÁNCER DE CÉLULAS RENALES

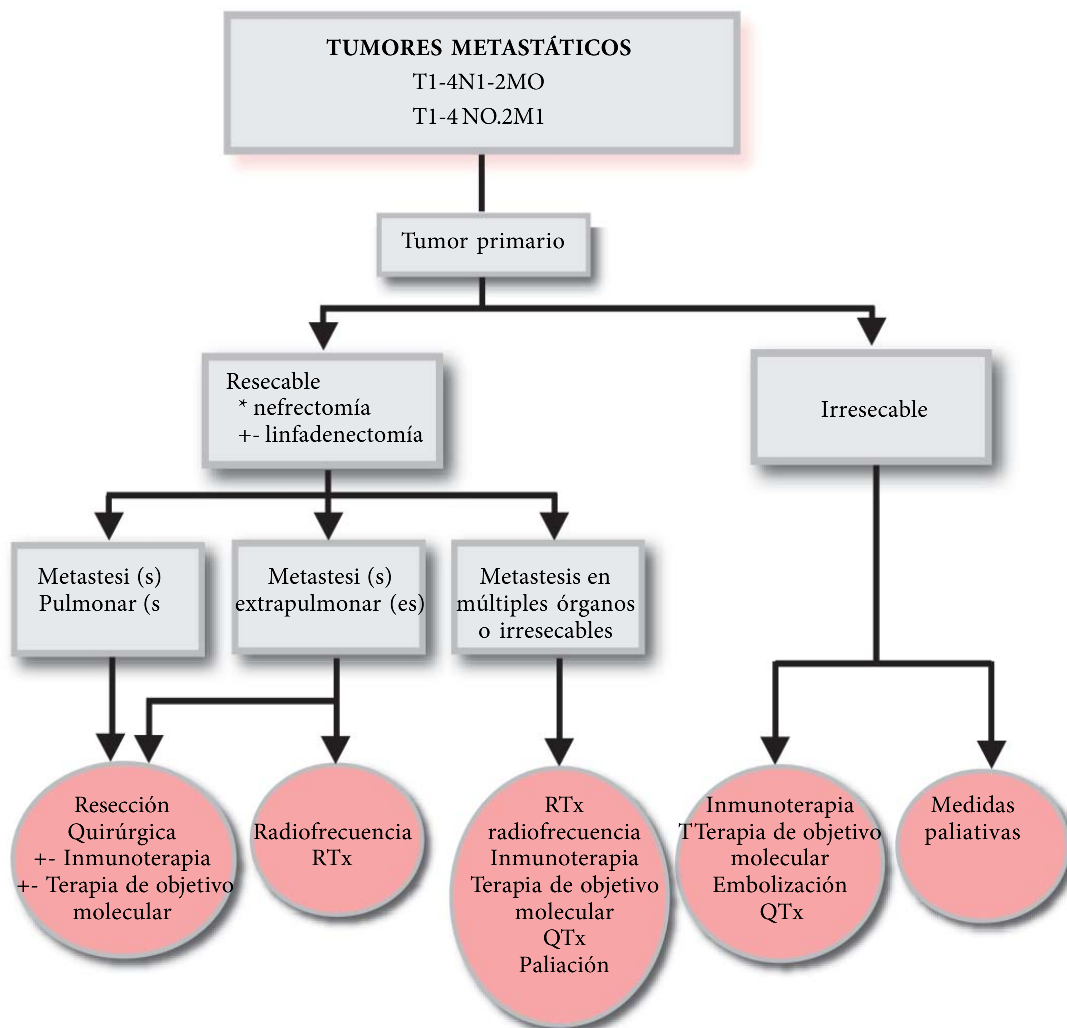



Algoritmo V
TUMORES DE RIÑÓN
TRATAMIENTO DE CÁNCER DE CÉLULAS RENALES CON EXTENSIÓN VASCULAR
TUMORES RENALES CON EXTENSIÓN VASCULAR
Vena renal y/o V C I infra hepática
V C I retro hepática
V C I supra hepática infra diafragmática
V C I supra diafragmática e intro
Nefrectomía Radical con Retirada del trombo Tumoral
Nefrectomía radical Con movilización del Hígado y disecación de V C I hasta las venas supra Hepáticas con retirada del Trombo tumoral
Nefrectomía radical + bypass cardiopulmonar con hipotermia + retirada de trombo tumoral

Algoritmo VI

TUMORES DE RIÑÓN

TRATAMIENTO DE CÁNCER DE CÉLULAS RENALES METASTÁTICO



IMÁGENES ILUSTRATIVAS

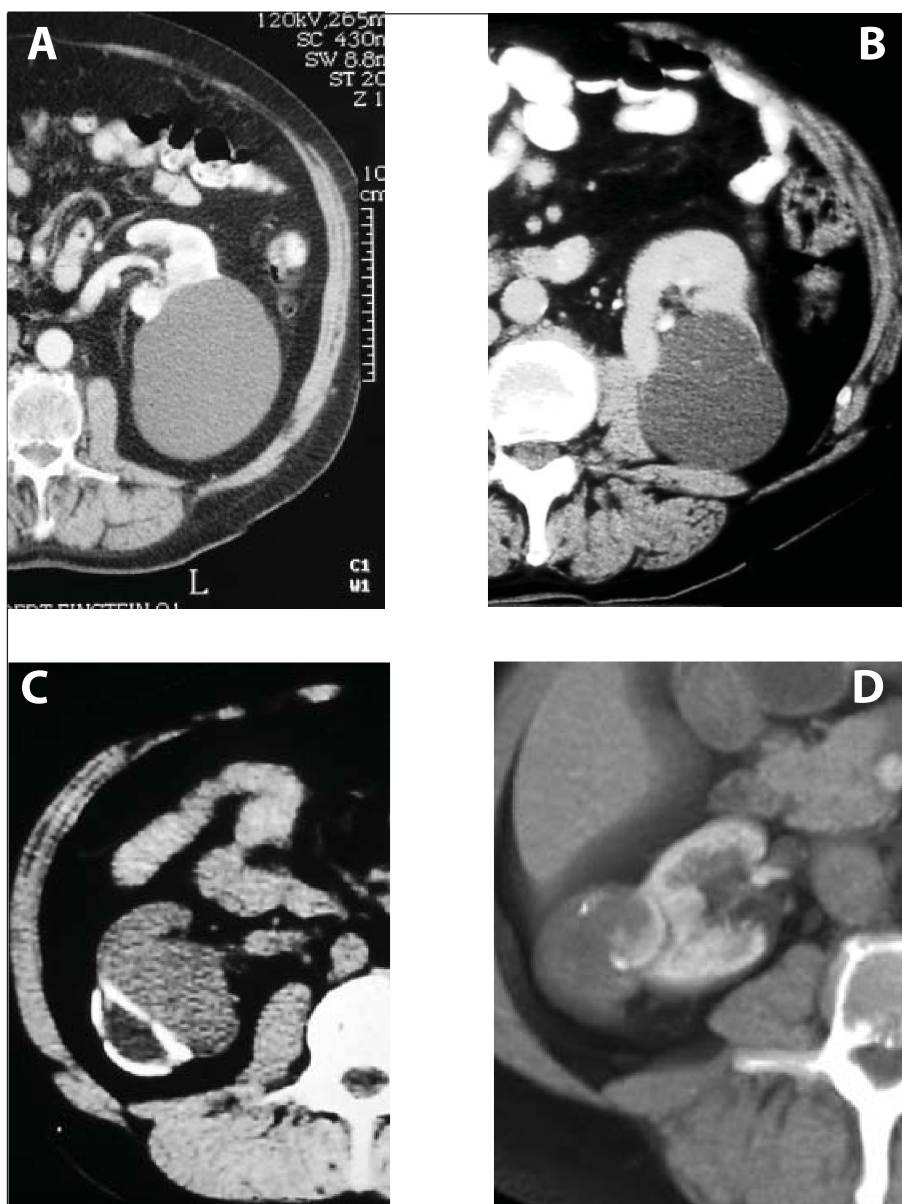


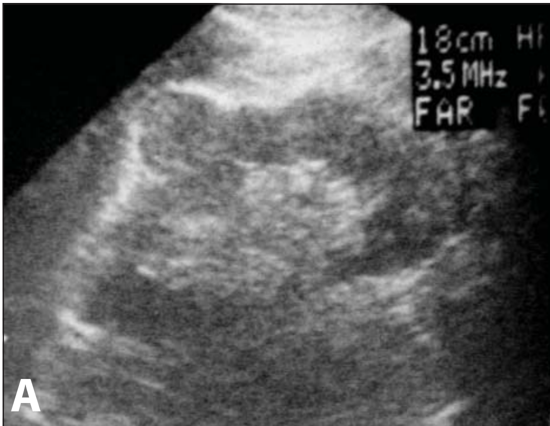
Imagen 2.1
Quistes renales. Clasificación de Bosniak. A: Tipo 1. B: Tipo 2. C: Tipo 3. D: Tipo 4. (ver texto para descripción de cada tipo de quiste.).



Imagen 2.2
Ultra sonido demuestra imagen hiperecólica en polo superior del riñón derecho, típica de angiomiolipoma (flecha).



Imagen 2.3
Tomografía computada de oncocitoma renal derecho con cicatriz central radiada característica (flecha).



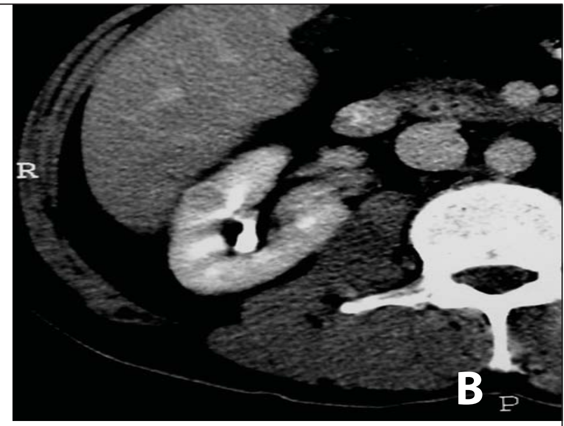


Imagen 2.4
Carcinoma de células renales. Masa renal sólida presente en los exámenes de imagen A: Ultra monografía (flecha). B: Tomografía computada (flecha).

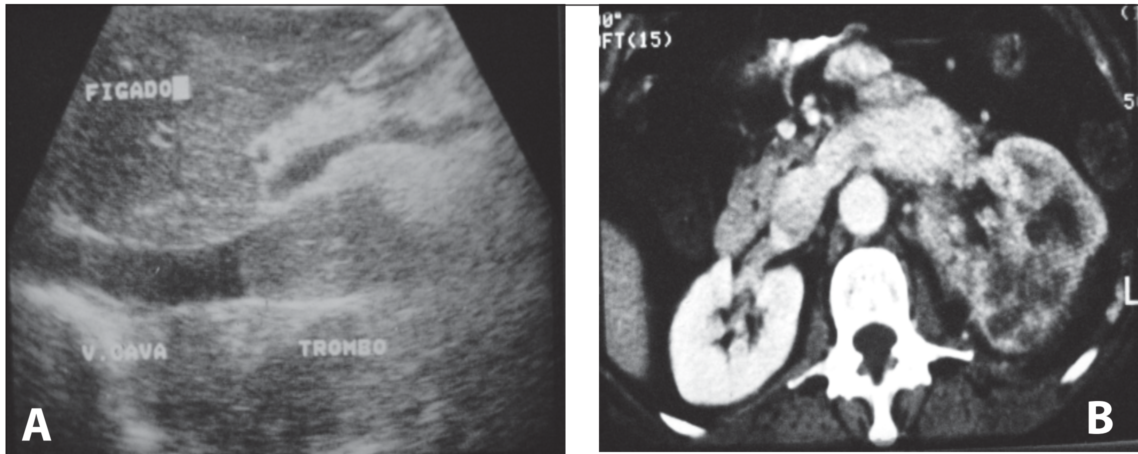


Imagen 2.5
Carcinoma de células renales con trombo tumoral invadiendo la vena cava inferior.
A: Ultra monografía (flecha representa trombo). B: Tomografía computada (flecha).

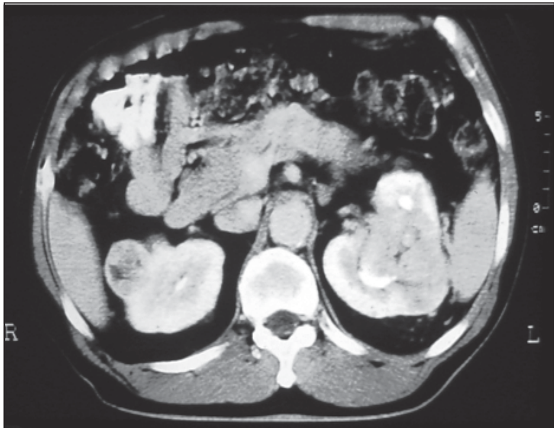


Imagen 2.6
Carcinoma de células renales. Tomografía computada de abdomen demuestra neoplasia renal sólida bilateral (flechas).

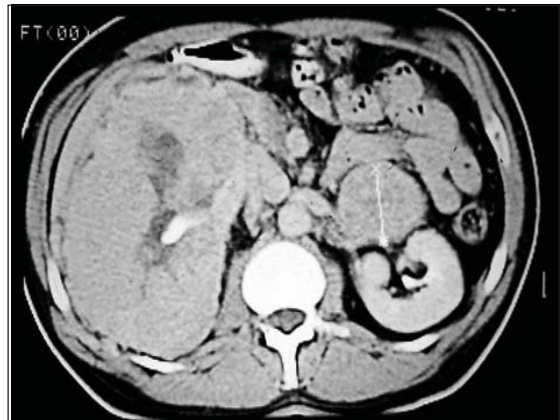


Imagen 2.7
Carcinoma de células renales. Tomografía computada. Gran tumor renal directo con metástasis para adrenal contralateral.

Referencias bibliográficas

1. NCCN practice guidelines for kidney cancer. National Comprehensive Cancer Network. Oncology (Williston Park). 1998;12(11A):396-412.

2. Datta SN, Allen GM, Evans R, Vaughton KC, Lucas MG. Urinary tract ultrasonography in the evaluation of haematuria - a report of over 1,000 cases. Ann R Coll Surg Engl. 2002;84(3):203-5.

3. Skinner DG, Lieskovsky G. Diagnosis and management of genitourinary cancer. Philadelphia: Saunders; 1988.

4. Bisceglia M, Galliani CA, Senger C, Stallone C, Sessa A. Renal cystic diseases: a review. Adv Anat Pathol. 2006;13(1):26-56.

5. Benjaminov O, Atri M, O'Malley M, Lobo K, Tomlinson G. Enhancing component on CT to predict malignancy in cystic renal masses and interobserver agreement of different CT features. AJR Am J Roentgenol. 2006;186(3):665-72.

6. Suh M, Coakley FV, Qayyum A, Yeh BM, Breiman RS, Lu Y. Distinction of renal cell carcinomas from high-attenuation renal cysts at portal venous phase contrast-enhanced CT. Radiology. 2003;228(2):330-4.

7. Wroclawski ER, et aI. Reunião de Diretrizes em Câncer Renal da Sociedade Brasileira de Urologia. Editores: Pompeo ACL, Damião R, Koft W; 2005.

8. Licht MR. Renal adenoma and oncocytoma. Sem Urol Oncol. 1995;13:262-7.

9. Tello R, Blickman JG, Buonomo C, Herrin J. Meta analysis of the relationship between tuberous sclerosis complex and renal cell carcinoma. Eur J Radiol. 1998;27(2):131-8.

10. Zhang JQ, Fielding JR, Zou KH. Etiology of spontaneous perirenal hemorrhage: a meta-analysis. J Urol. 2002; 167(4):1593-6.

11. Simpson E, Patel U. Diagnosis of angiomyolipoma using computed tomography-region of interest:S; -10 HU or 4 adjacent pixels :S;-10 HU are recommended as the diagnostic thresholds. Clin Radiol. 2006;61 (5):41 0-6.

12. Steiner MS, Goldman SM, Fishman EK, et aI. The natural history of renal angiomyolipoma. J Urol. 1993;150:1782-87.

13. Mickisch G, Carballido J, Hellsten S, Schulze H, Mensink H. European Association of Urology. Guidelines on renal cell cancer. Eur Urol. 2001;40(3):252-5.

14. Almeida JC, Menezes RP. Neoplasias Malignas do Adulto. In: Wroclawski ER, Sampaio FJB, editores. Guia Prático de Uropatologia. Int Braz J Urol. 2003;29(Suppl. 1).

15. Yin-Goen Q, Dale J, Yang WL, Phan J, Moffitt R, Petros JA, Datta MW, Amin MB, Wang MD, Young AN. Advances in molecular classification of renal neoplasms. Histol Histopathol. 2006;21(3):325-39.

16. Lam JS, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrun AS. Role of molecular markers in the diagnosis and therapy of renal cell carcinoma. Urology. 2005;66(5 Suppl):1-9.

17. Medeiros LJ, Jones EC, Aizawa S, Aldape HC, Cheville JC, Goldstein NS, Lubensky IA, Ro J, Shanks J, Pacelli A, Jung SH. Grading of renal cell carcinoma: Workgroup No. 2. Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer. 1997;80(5):990-1.

18. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2005;353(23):2477-90.

19. Dhote R, Pellicer-Coeuret M, Thiounn N, Debre B, Vidal-Trecan G. Risk factors for adult renal cell carcinoma: a systematic review and implications for prevention. BJU Int. 2000;86(1):20-7.

20. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. Int J Cancer. 2005;114(1):101-8.21.

21. Ishikawa I. Acquired renal cystic disease and its complications in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int. 1992;12(3):292-7.

22. Bretan PN, Bush MP, Hricak H, et aI. Chronic renal failure: a significant risk factor in development of acquired renal cyst and renal cell carcinoma. Cancer. 1986;57:871-6.

23. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. J Urol. 2005;173(6):1853-62.

24. Hansel DE.Genetic alterations and histopathologic findings in familial renal cell carcinoma. Histol Histopathol. 2006;21(4):437-44.

25. Bosniak MA. Observation of small incidentally detected renal masses. Sem Urol Oncol. 1995;13:267-72.

26. Rendon RA, Stanietzky N, Panzarella T, Robinette M, Klotz LH, Thurston W, Jewett MA. The natural history of small renal masses. J Urol. 2000;164:1143-7.

27. Volpe A, Jewett MA. The natural history of small renal masses. Nat Clin Pract Urol. 2005;2(8):384-90.

28. Heidenreich A, Ravery V. European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. World J Urol. 2004;22(5):307-15.

29. Kang DE, White RL Jr, Zuger JH, Sasser HC, Teigland CM. Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. J Urol. 2004;171(5):1806-9.

30. Park BK, Kim SH, Choi HJ. Characterization of renal cell carcinoma using agent detection imaging: comparison with gray-scale USo Korean J Radiol. 2005;6(3):173-8.

31. Tamai H, Takiguchi Y, Oka M, Shingaki N, Enomoto S, Shiraki T, Furuta M, Inoue I, Iguchi M, Yanaoka K, Arii K, Shimizu Y, Nakata H, Shinka T, Sanke T, Ichinose M. Contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of solid renal tumors. J Ultrasound Med. 2005;24(12):1635-40.

32. Hallscheidt PJ, Fink C, Haferkamp A, Bock M, Luburic A, Zuna I, Noeldge G, Kauff-mann G. Preoperative staging of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus using multidetector CT and MRI: prospective study with histopathological correlation. J Comput Assist Tomogr. 2005;29(1):64-8.

33. Hecht EM, Israel GM, Krinsky GA, Hahn WY, Kim DC, Belitskaya-Levy I, Lee VS. Renal masses: quantitative analysis of enhancement with signal intensity measurements versus qualitative analysis of enhancement with image subtraction for diagnosing malignancy at MR imaging. Radiology. 2004;232(2):373-8.

34. Cuevas C, Raske M, Bush WH, Takayama T, Maki JH, Kolokythas O, Meshberg E. Imaging primary and secondary tumor thrombus of the inferior vena cava: multi-detector computed tomography and magnetic resonance imaging. Curr Probl Diagn Radiol. 2006;35(3):90-101.

35. Pompeo ACL. Tratamento de neoplasias renais com a utilização da embolização arterial seletiva (Tese de Mestrado). São Paulo (Brasil): Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1979.

36. Caoili EM, Bude RO, Higgins EJ, Hoff DL, Nghiem HV. Evaluation of sonographically guided percutaneous core biopsy of renal masses. AJR Am J Roentgenol. 2002;179(2):373-8.

37. Ficarra V, Novara G, Galfano A, Artibani W. Neoplasm staging and organ-confined renal cell carcinoma: a systematic review. Eur Urol. 2004;46(5):559-64.38.

38. Gilbert SM, Murphy AM, Katz AE, Goluboff ET, Sawczuk IS, Olsson CA, Benson MC, McKiernan JM. Reevaluation of TNM staging of renal cortical tumors: recurrence and survival for TlN0M0 and T3aN0M0 tumors are equivalent. Urology. 2006;68(2):287-91.

39. Bukowski RM, Novick AC. Clinical practice guidelines: renal cell carcinoma. Clev Clin J Med. 1997; 64 SuppI1:511-44.

40. Fleming S, Griffiths DF. Best Practice NQ 180. Nephrectomy for renal tumour; dissection guide and dataset. J Clin Pathol. 2005;58(1):7-14.41.

41. Studer EU, Scherz S, Scheidegger J, et a!. Enlargement of regionallymph nodes in renal cell carcinoma is often not due to metastases. J Urol. 1990;144:243-5.

42. Hafez KS, Novick AC, Butler BP. Management of small solitary unilateral renal cell carcinomas: impact of central versus peripheral tumor location. J Urol. 1998;159:1156-60.

43. Mouraviev V, Joniau S, Van Poppel H, Polascik TJ. Current status of minimally invasive ablative techniques in the treatment of small renal tumours. Eur Urol. 2007;51(2):328-36.

44. Manikandan R, Srinivasan V, Rane A. Which is the real gold standard for small-volume renal tumors? Radical nephrectomy versus nephron-sparing surgery. J Endourol. 2004;18(1):39-44.45.

45. Oakley NE, Hegarty NJ, McNeill A, Gill IS. Minimally invasive nephron-sparing surgery for renal cell cancer. BJU Int. 2006;98(2):278-84.

46. Ono Y, Hattori R, Gotoh M, Yoshino Y, Yoshikawa Y, Kamihira O. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: the standard of care already? Curr Opin Urol. 2005;15(2):75-8.

47. Fergany A. Current status and advances in nephron-sparing surgery. Clin Genitourin Cancer.2006;5(1):26-33.

48. Gill IS, Matin SF, Desai MM, Kaouk JH, Steinberg A, Mascha E, Thornton J, Sherief MH, Strzempkowski B, Novick AC. Compara tive analysis of laparoscopic versus open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients. J Urol. 2003;170(1):64-8.50.

49. Pasticier G, Timsit MO, Badet L, De La Torre Abril L, Halila M, Fassi Fehri H, Colombel M, Martin X. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: detailed analysis of complications over a 15-year period. Eur Urol. 2006;49 (3):485-90.

50. Permpongkosol S, Chan DY, Link RE, Jarrett TW, Kavoussi LR. Laparoscopic radical nephrectomy: long-term outcomes. J Endourol. 2005;19(6):628-33.

51. Sadi MV. Câncer renal com invasão da veia renal ou cava. In: Wroclawski ER, Bendhack DA, Damião R, Ortiz V, editores. Guia Prático de Urologia. São Paulo: Segmento; 2003, p. 349-51.

52. Vaidya A, Ciancio G, Soloway M. Surgical techniques for treating a renal neoplasm invading the inferior vena cava. J Urol. 2003;169(2):435-44.

53. Lam JS, Belldegrun AS, Figlin RA. Adjuvant treatment for renal cell carcinoma. Expert Opin Pharmacother. 2006;7(6):705-20.

54. Mancuso A, Sternberg CN. What's new in the treatment of metastatic kidney cancer? BJU Int. 2005;95(9):1171-80.

55. Rodrigues Netto Jr N, Ferreira U, Pompeo ACL, Bretas F, Sadi MV, Koff WJ, Clark O. Câncer avançado do rim: melhores evidências para decisão clínica. Relatório IV Reunião do CoBeu. Int Braz J Urol. 2005;31(Supp1.3):50-63.

56. MicKisch GH, Garin A, van Poppel H et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa based immunotherapy with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomized trial. Lancet 2001;358:966-70.

57. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa 2b compared with interferon alfa 2 b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med 2001;345:1655-59

58. Shvarts O, Janzen N, Lam JS, Leppert JT, Califiw R, Figlin RA, Belldegrun AS, Zeng G. RENCA/carbonic anhydrase-IX: a murine model of a carbonic anhydrase-IX-expressing renal cell carcinoma. Urology. 2006;68(5):1132-8.

59. Motzer RJ, Bukowski RM. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2006;24(35):5601-8.

60. Sengupta S, Leibovich BC, Blute ML, Zincke H. Surgery for metastatic renal cell cancer. World J Urol. 2005;23(3):155-60.

61. Eto M, Naito S. Molecular targeting therapy for renal cell carcinoma. Int J Clin Oncol. 2006 Jun;11(3):209-13.

62. Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS, Motzer RJ. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. Clin Cancer Res. 2006;12(24):7215-20.

63. Hutson TE, Sonpavde G, Galsky MD. Targeting growth factor and antiangiogenic pathways in clear-cell renal cell carcinoma: rationale and ongoing trials. Clin Genitourin Cancer. 2006;5 Suppl 1:S31-9.

64. Rini BI. Temsirolimus an inhibitor of mammalian target of rapamycin. Clin Cancer Res 2008;14:1286-90.

65. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(2):115-24.

66. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU 11248, a multitargeted in inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carciona. J Clin Oncol 2006;24:16-24

67. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(2):125-34.

68. McKeage K, Wagstaff AJ. Sorafenib: in advanced renal cancer. Drugs. 2007;67(3):475-83.

69. Jain L, Venitz J, Figg WD. Randomized discontinuation trial of sorafenib (BAY 43-9006). Cancer Biol Ther. 2006;5(10):1270-2.

70. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. CALGB 90206: a phase III trial of bevacizumab pl,us interferon-alfa vs. interferon-alfa monotherapy in metasttaic renal cell carcinoma (abstract 350). In: Genitourinary Cancers Symposium; 14-16 February 2008. San Francisco: American Society of Clinical Oncology; 2008.

71. Motzer RJ et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1999;17(8):2530-40.

72. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Global ARCC Trial. Tensirolimus, interferon-alfa, or both for advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:2271-81.

73. Shvarts O, Janzen N, Lam JS, Leppert JT, Caliliw R, Figlin RA, Belldegrun AS, Zeng G. RENCA/carbonic anhydrase-IX: a murine model of a carbonic anhydrase-IX-expressing renal cell carcinoma. Urology. 2006;68(5):1132-8.

74. Atkins M, Regan M, McDermott D, Mier J, Stanbridge E, Youmans A, Febbo P, Upton M, Lechpammer M, Signoretti S. Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. Clin Cancer Res. 2005;11(10):3714-21.

75. Upton MP, Parker RA, Youmans A, McDermott DF, Atkins MB. Histologic predictors of renal cell carcinoma response to interleukin-2-based therapy. J Immunother. 2005;28(5):488-95.

76. Sosman JA, Puzanov I, Atkins MB. Opportunities and obstacles to combination targeted therapy in renal cell cancer. Clin Cancer Res. 2007;13(2 Pt 2):764s-769s.

77. Rini BI. Vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma: current status and future directions. Clin Cancer Res. 2007;13(4):1098-106.

78. Mancuso A, Sternberg CN. New treatment approaches in metastatic renal cell carcinoma. Curr Opin Urol. 2006;16(5):337-41.

79. Chin AI, Lam JS, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance strategies for renal cell carcinoma patients following nephrectomy. Rev Urol. 2006;8(1):1-7.

80. Rouvière O, Bouvier R, Négrier S, Badet L, Lyonnet D. Nonmetastatic renal-cell carcinoma: is it really possible to define rational guidelines for post-treatment follow-up? Nat Clin Pract Oncol. 2006;3(4):200-13.



Capítulo 3

TUMOR DE WILMS

ANTONIO CARLOS LIMA POMPEO • ERIC ROGER WROCLAWSKI • MÁRCUS VINICIUS SADI

Introducción

El tumor de Wilms es el tumor maligno primario del riñón más frecuente que se produce en los niños, que representan el 80% de las neoplasias genitourinarias. Corresponde al 5% de todos los tumores en este grupo de edad.[1]

Con el desarrollo de grupos cooperativos como el National Wilms Tumor Study Group (NWTSG), ahora parte del Children's Oncology Group, EE.UU., y la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) en Europa se han desarrollado y avalados los protocolos de tratamiento para este tumor, resultando en una supervivencia significativamente mayor de pacientes.[2-4]

En Brasil, antes de 1970, con tratamientos no padronizados, la supervivencia de 5 años obtenidos para estos niños era inferior al 10%. Con el desarrollo del Grupo Cooperativo Brasilero para el Tratamiento de los Tumores Wilms utilizando protocolos internacionales, la supervivencia actual de cuatro años es más del 90%.[5-8]

Epidemiología

Estos tumores se presentan a una edad entre 1 y 7 años, con pico de incidencia alrededor de los 3 años. Ambos sexos se ven afectados con igual frecuencia y son raros en los recién nacidos y en adultos.[9]

Los tumores bilaterales se desarrollan en aproximadamente el 10% de los casos.[9,10]

Desde el punto de vista molecular, estos tumores se asocian a la presencia de un gen supresor mutado llamado WT1, localizado en el brazo corto del cromosoma 11 (11p13). Este gen supresor parece necesario para el desarrollo normal del riñón, ya que su supresión en modelos experimentales promueve grandes anomalías genitourinarias y renales. Fue inicialmente identificado en los niños con tumor de Wilms con anomalías congénitas como la aniridia, retraso mental, alteraciones fusión renal, criptorquidia y hipospádia.[11-13] Las mutaciones en el gen WT1, también se encuentran en los niños con síndrome de Denys-Drash, caracterizado por la asociación de pseudo-hermafroditismo y nefropatía.[14]

Un segundo gen relacionado con el desarrollo del tumor de Wilms fue descubierto y denominado WT2. Este gen fue identificado en niños con síndrome de Beckwick-Wiedemann, que se produce hasta en el 10% de los casos de tumor de Wilms y se caracteriza por hemihipertrofia visceromegalia, onfalocele, carcinoma, tumor en el hígado y suprarrenal.[15,16]

El tumor de Wilms hereditario es un evento raro, a pesar del gran número de genes implicados en su origen. El riesgo de aparición de este tumor en hijos de personas que presentan tumor unilateral es muy bajo, menos del 2%, como es la oportunidad de aparecer entre los hermanos. menos del 5%.[17]

Patología

Se trata de un tumor embrionario compuesto por tres grupos distintos de células: epitelio, blastema y mesénquima y se caracteriza por una gran diversidad histopatológica.[18]

Puede ser clasificado como histología favorable o desfavorable. Esta última se caracteriza por la presencia de anaplasia focal o difusa caracterizada por figuras mitóticas anormales, células con núcleos hipercromáticos y aumentados de volumen.

Los factores pronósticos principales son el estudio del grado de anaplasia celular. Los casos de peor pronóstico incluyen los tumores con un alto grado de anaplasia, la presencia de sarcoma de células claras y el tumor rabdoide, aunque estos dos últimos ya no se consideran como variantes del clásico de tumor de Wilms, más sí como entidades distintas.[19,23]

El sarcoma de células claras desenvuelve precozmente metástasis a los pulmones, los huesos, el cerebro y sus partes moleculares.[22]

El tumor rabdoide presenta lesión genética característica, localizado en el cromosoma 22q11, esta anomalía también se encuentra en algunos tumores del sistema nervioso central.[23,24]

Cuadro clínico

La característica de este tumor es la presencia de masa abdominal descubierta en general, por el examen físico de rutina o por los familiares del niño. La masa es una superficie firme y lisa, se mueve con la respiración y, en muchos casos, no cruza la línea media. Otros signos y síntomas asociados son la anemia, fiebre, hipertensión, hematuria macro o microscópica pérdida de peso y dolor abdominal. Manifestaciones paraneoplásicas pueden estar presentes, como la hipercalcemia, aumento de eritropoyetina y secreción anormal de ACTH. La enfermedad de von Willebrand también puede estar asociada con este tumor.[9]

El tumor rabdoide tiende a manifestarse en los niños menores de 1 año por fiebre, hematuria macroscópica y neoplasia renal en estado avanzado.[24]

Diagnóstico

La investigación de diagnóstico es similar a la realizada para los tumores renales en los adultos y debe incluir una evaluación hematológica, pruebas de función renal y hepática, análisis de orina y estudios por imagen.[25-27] **Algoritmo I**

El US es la prueba más simple y rápida para la investigación de estas masas, y es la primera prueba a realizar. Las masas renales sólidas o complejas pueden representar un tipo de cáncer. Masa quística, hidronefrosis y tumores extrarrenales requieren mayor investigación para establecer la conducta apropiada.

La tomografía computarizada (TC) es el método de elección para el diagnóstico definitivo. El diagnóstico y estudio adecuado del tumor de Wilms se realizan de esta manera en casi todos los casos. Su mayor deficiencia se encuentra en el análisis de los linfonodos retroperitoneales, sobre todo los de pequeño tamaño.[28,29]

El SIOP considera que el estudio radiológico realizado por la TC es suficiente para iniciar el uso de la quimioterapia. En estas situaciones, el riesgo de administración de estos medicamentos para los pacientes con tumores benignos es de 1,5%.[30-32]

Por otra parte, el NWTSG considera que solamente el estudio quirúrgico es suficiente para establecer el diagnóstico de tumor de Wilms y el hallazgo de otros tumores como el neuroblastoma o quistes complejos en el 6,8% de los pacientes operados con diagnóstico radiológico preoperatorio de tumor de Wilms.[33,35]

Las imágenes por resonancia magnética (RM) de abdomen se pueden utilizar como complemento o sustitución de TC en pacientes con alergia al contraste yodado, y tiene máxima indicación en la investigación de los casos con sospecha de invasión tumoral de la vena renal o la vena cava inferior.

La radiografía de tórax se debe tomar para la investigación de la metástasis pulmonar. Una tomografía computarizada es una prueba más sensible, pero con posibilidad de identificar un número mayor de lesiones pulmonares sin relevancia clínica.

El mapeamiento de huesos se debe realizar en todos los niños con lesión pulmonar o hepática, así como aquellos diagnosticados con sarcoma de células claras y tumor rabdoide. En tales casos, la RM o TC de cráneo también se debe realizar debido al alto riesgo de metástasis cerebral.[28,36]

El diagnóstico diferencial se establece con hidronefrosis, riñón multiquístico, neuroblastoma, nefroma mesoblástico, linfoma y quiste renal complejo.

Clasificación

El estudio más empleado sigue los conceptos NWTSG y el uso de datos clínicos, quirúrgicos y patológicos.[3] *Tabla 3.1.*

Para los pacientes con estadio V, cada lado deberá ser estudiado de forma individual por etapas (estadíos I a III) de acuerdo con la extensión del tumor.

Tabla 3.1. **Sistema de estudio de Wilms NWTSG-5 [3]**

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
I	Tumor limitado al riñón y completamente resecado. Cápsula renal intacta. Vasos del seno renal no están comprometidos por el tumor. Ausencia de tumor residual. No hay ruptura o biopsia previa .*
II	Tumor con extensión fuera del riñón, pero completamente resecado. No hay evidencia de márgenes comprometidos. Los vasos sanguíneos externos del parénquima renal, incluyendo el seno renal, pueden contener tumor. El tumor puede haber tenido una biopsia, * Es posible que haya extravasación de células neoplásicas antes o durante la cirugía, pero se limita al costado, sin afectación peritoneal.
III	Tumor residual, sino que se limita en el abdomen: • Linfonodos abdominales y/o pélvicos. • Implantes peritoneales. • Extravasación no confinado al costado. • Ruptura del tumor pre o post quirúrgica.
IV	La presencia de metástasis hematógena o linfonodos fuera de la región abdominopélvica.
V	Tumor renal bilateral al momento del diagnóstico

* Biopsia por aguja fina no se incluye en esta exclusión.

Tratamiento

El tratamiento del tumor de Wilms consiste en la asociación de la cirugía y quimioterapia, con o sin radioterapia complementaria. *Tabla 3.2*
El objetivo terapéutico es el de preservar la alta tasa de supervivencia y tratar de reducir la toxicidad del tratamiento.[25,27]
El SIOP recomienda el uso de la quimioterapia neo-adyuvante con vincristina actinomicina D para los tumores localizados, con base sólo en el diagnóstico por imágenes. La razón de este comportamiento es el de mejorar el estudio, facilitar la cirugía y disminuir el riesgo de ruptura tumoral intra-operatoria.[30,31,37]
Los críticos de este enfoque cuestionan el uso de la quimioterapia en esta situación debido al riesgo potencial de errores de diagnóstico. Por otra parte, hay a menudo dificultades para establecer el patrón histológico definitivo de los tumores después del uso neoadyuvante de quimioterápicos.[38,39]

Tabla 3.2. Esquema de quimioterapia para el tumor Wilms segundo o NWTSG[9]

A. FÁRMACOS / DOSIS

RÉGIMEN	**DESCRIPCIÓN**
EE4A	Pulsos de actinomicina D (1,35 mg / m 2 máximo 2,3 mg) y vincristina (1,5 mg / m 2 - máximo 2 mg) durante 18 semanas.
DD4A	Pulsos de actinomcina D (1,35 mg / m 2 máximo 2,3 mg) y vincristina (1,5 mg / m 2 - máximo 2 mg) más adriamicina durante 24 semanas.
DD4A C	Pulsos de actinomicina D (1,35 mg / m 2 máximo 2,3 mg) y vincristina (1,5 mg / m 2 - máximo 2 mg), adriamicina (30 mg/m2) más ciclofosfamida (440 mg / m 2 / día xS) durante 24 semanas.
I	Pulsos de vincristina (1,5 mg / m 2 - máximo 2 mg), doxorrubicina (30 mg / m 2) ciclofosfamida (440 mg/m2/día x3) y etopside (100 mg/ m2/día x 5), por 24 semanas.

B. FRECUENCIA SEMANAL

HORARIO	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	24
EE4A	A			A			A			A			A			A			A				
		V	V	V	V	V	V	V	V	V	V		V			V			V				
DD4A	A			D			A			D			A			D			A			D	A
		V	V	V	V	V	V	V	V	V	V		V						V			V	
1	D			C			D			C			D			C			D			C	D
		V	V	E	V	V	V	V	V	E	V		V			E			V			E	V
							C						C						C			C	

A = actinomicina, V = vincristina, D = doxorrubicina, C = ciclofosfamida,
P = carboptatina, E = etopósido.

El NWTSG estableció la estandarización del tratamiento para los pacientes con tumor de Wilms en USA. Se recomienda inicialmente extirpar el tumor mediante cirugía parcial, o de preferencia total, con estudio del grado de anaplasia tumoral correctamente, e indica quimioterapia terapéutica complementaria.[33, 34,40]

En los casos definidos como la fase 1, con cualquier histología, y aquellos con estadio II, con histología favorable, se recomienda quimioterapia con el esquema EE4A. Por lo tanto, se procede a la nefrectomía con muestreo de ganglios linfáticos regionales seguida de quimioterapia durante 18 semanas.

Los pacientes diagnosticados con tumores en etapa II y anaplasia focal son sometidos a la extirpación quirúrgica con muestreo de linfáticos regionales seguida de radioterapia renal y 21 a 24 semanas de quimioterapia (esquema DD4A).

En cuanto a las fases II a IV tumores con anaplasia difusa, la cirugía y el muestreo de los ganglios linfáticos regionales, lo que se indica es la radioterapia y la quimioterapia en loja renal de 21 a 24 semanas DD4A-C, u opcionalmente en los casos más graves. En los casos con metástasis de pulmón, ésta también deberá ser irradiada.

Los niños con Wilms fase III e histología favorable o anaplasia focal, después de la cirugía deben ser sometidos a radioterapia y quimioterapia con el régimen de DD4A.

Por último, los pacientes con estadio IV con histología favorable o anaplasia focal, deben ser sometidos a nefrectomía con muestreo de ganglios linfáticos regionales seguida de radioterapia más quimioterapia en la zona renal, durante 21 a 24 semanas con los esquemas DD4A o DD4A-C. [2,9,27,28,38,39,41-43]

El NWTSG llegó a las siguientes conclusiones generales, basadas en estudios de 1 a 5.[3,9,38,39,44-48]

1. El procedimiento quirúrgico más recomendado es la nefrectomía radical transperitoneal con resección completa del tumor sin ruptura. El muestreo de los ganglios linfáticos regionales es recomendado. La resección de estructuras adyacentes, como el hígado, el bazo, duodeno y colon se debe realizar, si es necesario, para obtener márgenes quirúrgicos libres de neoplasia.
2. Los tumores pequeños y localizados se pueden tratar con cirugía renal conservadora, pero la nefrectomía parcial para tumores unilaterales sigue siendo polémica y no es la recomendación de las directrices de NWTSG-5.
3. La radioterapia postoperatoria de rutina no es necesario para los niños con estadio I de cualquier histología o estadio II con histología favorable. En tales casos, la quimioterapia después de la nefrectomía debe incluir vincristina y actinomicina.
4. El pronóstico de los pacientes con estadio III histología favorable mejora cuando se utiliza el esquema de radioterapia con el esquema DD4A con 1.080 cGy de radioterapia en la zona renal. En caso de

utilizar el esquema de EE4A, la dosis de radioterapia debe ser mayor a 2000 cGy para obtener resultados similares.

5. Debido al gran desarrollo que ha tenido lugar en el diagnóstico por imágenes de masas renales, la NWTSG ya no sugiere la exploración intraoperatoria del riñón contralateral a la patología renal, nefrectomía concomitante, aunque exista el 7% de resultados falsos negativos en la TC.
6. Las alteraciones en los cromosomas 1p y 16q representan un factor adverso para los pacientes con histología favorable y puede ser el parámetro para las selecciones de terapias más agresivas.

Alrededor del 5% de los pacientes con tumor de Wilms presentan tumores bilaterales. El tratamiento de estos casos debe ser individualizado con el objetivo de erradicar todo el tumor preservando al mismo tiempo el máximo del parénquima renal. La recomendación actual es realizar una biopsia bilateral para confirmación de diagnóstico y análisis de la histología de cada tumor, ya que esto puede ser diferente en cada riñón. A continuación se hace la quimioterapia neoadyuvante y la revalidación por tomografía computarizada, después de seis semanas, para evaluar el grado de respuesta clínica. La quimioterapia adicional asociada a radioterapia puede ser necesaria para los casos con una respuesta insuficiente. La nefrectomía radical del tumor mayor se debe realizar sólo si no hay respuesta a los agentes quimioterápicos.[5,9,49]

Algoritmo III

Hay casos de tumores gigantes o daño vascular de tal magnitud que son considerados inoperables. El tratamiento inicial recomendado para estos casos, después de la biopsia, es el régimen de quimioterapia DD4A-C o 1, como casi siempre se reduce el volumen del tumor y permite la resección quirúrgica segura, reduciendo al mínimo el riesgo de complicaciones operatorias. La cirugía se realiza seis semanas después del uso de la quimioterapia. Después de la resección del tumor, se recomienda completar el régimen de quimioterapia y acrecentar radioterapia.[52,53]

El tratamiento del sarcoma de células claras y el tumor rabdoide en cualquier etapa incluye el uso de la radioterapia abdominal. Los pacientes con sarcoma de células claras deben recibir la complementación de quimioterapia con el esquema 1, régimen similar al tumor de Wilms, el estadio IV anaplasia difusa.[50]

En el tumor rabdoide el uso de los esquemas DD4A-C o 1 ofrece poca respuesta clínica, así como combinaciones de etopósido, carboplastina y ciclofosfamida (régimen RTK).
No existen regímenes terapéuticos satisfactorios para estos casos, cuyo pronóstico depende predominantemente del estado del tumor y la edad de presentación de la neoplasia.[9,51] **Algoritmo IV**

Pronóstico

El factor pronóstico más importante en el tumor de Wilms es una histología favorable.[17,18,54] Otros factores importantes son el estudio del tumor y la extensión neoplásica en linfonodos. La anaplasia focal en las etapas tempranas, no es factor adverso.[20,21]
En la actualidad, la edad del paciente y el tamaño del tumor tiene menos significado debido a la mejora de los sistemas de quimioterapia.
Los niños con tumor recurrente tienen un pronóstico variable, dependiendo del sitio de recurrencia, tiempo transcurrido entre el diagnóstico inicial y el tratamiento instituido.[55,56]
Para los pacientes con tumor bilateral, la supervivencia de cuatro años en el 94% cuando se aproxima a la etapa más avanzada I o II y aproximadamente el 76% cuando la fase es igual a III.
Los pacientes con tumor rabdoide tienen pronóstico reservado, ya que no existe un tratamiento satisfactorio para estos casos. Menos del 25% de los niños muestran una supervivencia prolongada a pesar del tratamiento agresivo. *Tabla 3.3*
Los niños con tumor de Wilms tienen un riesgo mayor de desarrollar otras neoplasias malignas y problemas renales relacionados directamente con la intensidad del tratamiento instituido.[57,58]
El efecto terapéutico de los tumores de Wilms ha revelado que se trata de un tumor maligno con un alto potencial de curación, lo que requiere la participación de profesionales de diferentes áreas.[8,59] Resta ahora, en un futuro próximo, minimizar los efectos adversos del tratamiento.

Seguimiento

En general, las reincidencias aparecen dentro de los dos años, razón por la cual el seguimiento debería ser más intenso y adaptado a las características de cada tumor y del paciente en los primeros años. *Tabla 3.4*

TABLA 3.3. **Sobrevida global después de 4 años, de acuerdo con NWTSG**[9,27,38,41]

ESTADIO	HISTOLOGÍA	SOBREVIDA 4 AÑOS %
I	Favorable	98
II		96
III		95
IV		90
I	Desfavorable	85
II		70
III		56
IV		17
Tumor Rabdoide En todos los estados		26
Sarcoma de células claras En todos los estados		75

TABLA 3.4. **Seguimiento recomendado para pacientes portadores de tumor de Wilms**

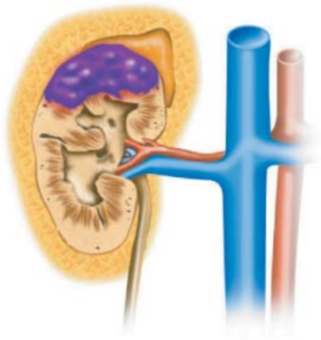
PROPEDEUTICA	CONDUCTA	INTERVALO DE TIEMPO			
		1º año 3/3 meses	**2º años 4/4 meses**	**3º-5º años 6/6 meses**	**> 5 años anual**
	Evaluación clínica*	+	+	+	+
	US	+	+	+	+
	RX de Tórax	+	+	+	+
	TC o RM**	+	+	+	+
	RX de esqueleto (sin RT)	anual	anual	anual	anual

* Los exámenes de laboratorio son solicitados en función de las condiciones clínicas y del tratamiento empleado.

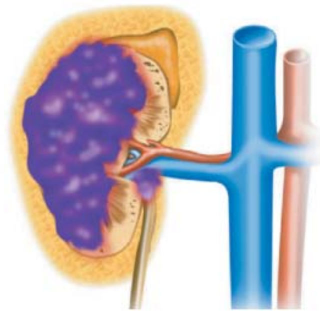
** Cuando es indicado clínicamente o por ultra sonido.

Tumor de Wilms

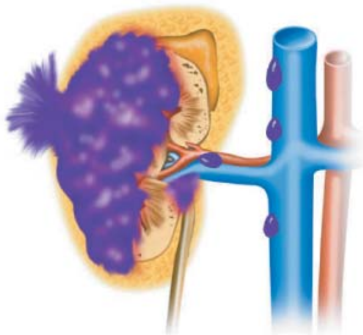
Sistema de clasificación NWTSG-5



I



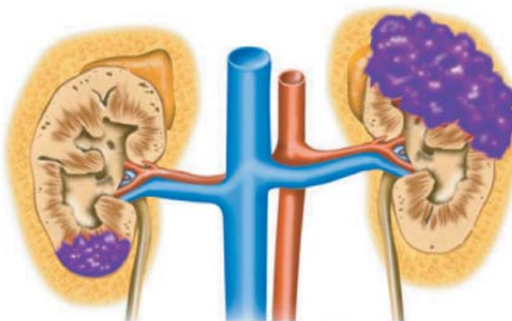
II



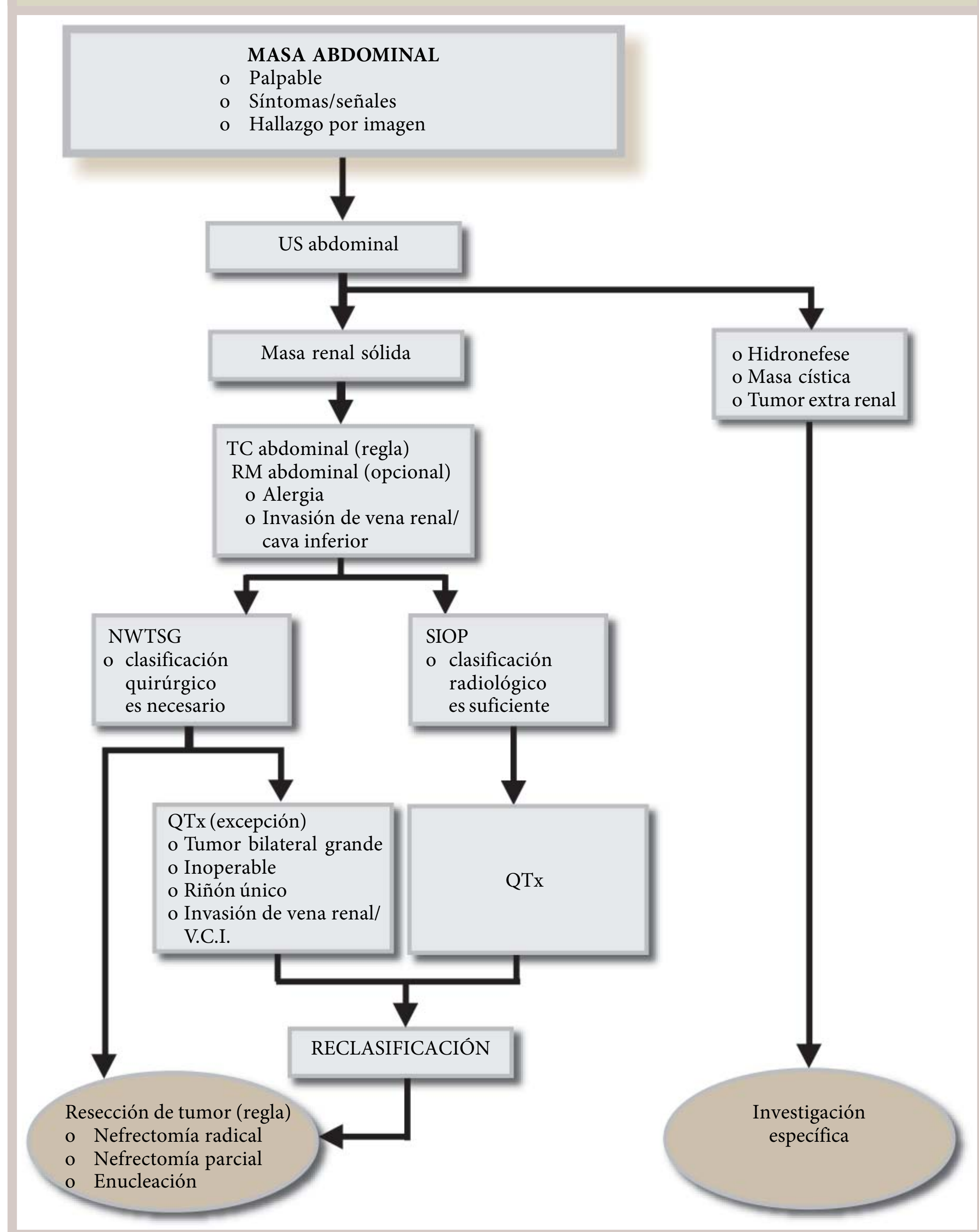
III



IV



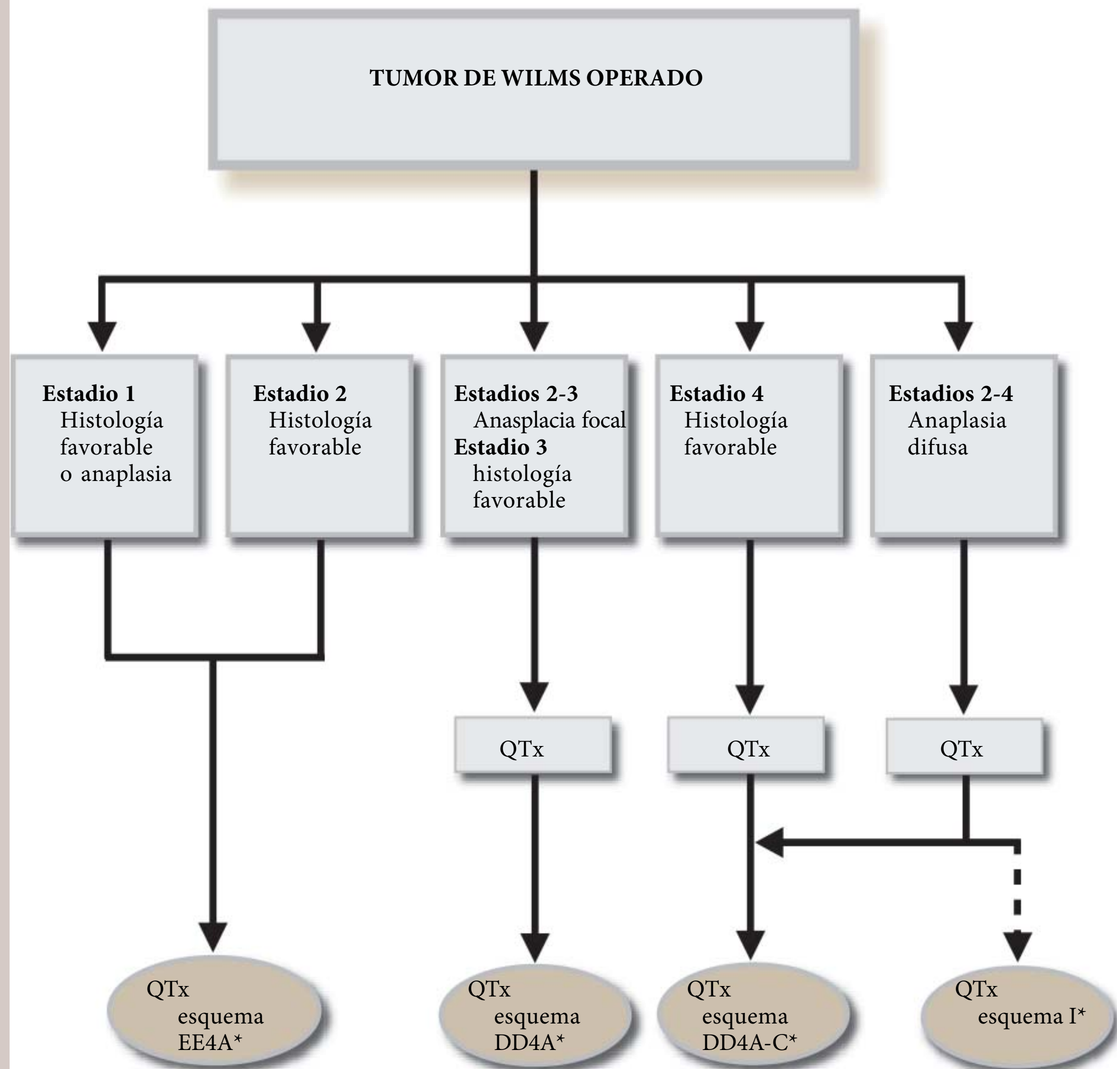
V



Algoritmo I
TUMOR DE WILMS
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
MASA ABDOMINAL
o Palpable
o Síntomas/señales
o Hallazgo por imagen
US abdominal
Masa renal sólida
o Hidronefese
o Masa cística
o Tumor extra renal
TC abdominal (regla)
RM abdominal (opcional)
o Alergia
o Invasión de vena renal/ cava inferior
NWTSG
o clasificación quirúrgico es necesario
SIOP
o clasificación radiológico es suficiente
QTx (excepción)
o Tumor bilateral grande
o Inoperable
o Riñón único
o Invasión de vena renal/ V.C.I.
QTx
RECLASIFICACIÓN
Resección de tumor (regla)
o Nefrectomía radical
o Nefrectomía parcial
o Enucleación
Investigación específica

Algoritmo II

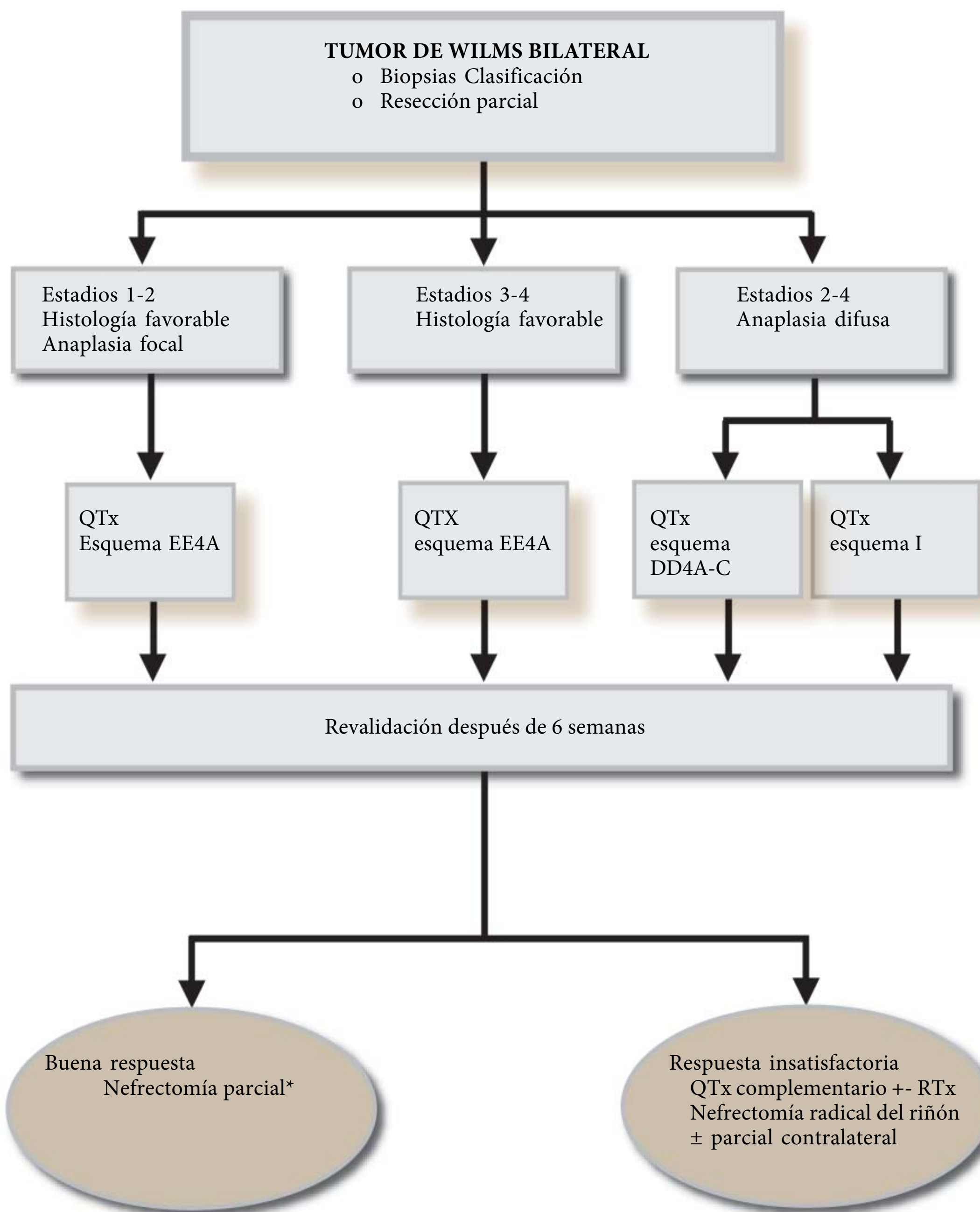
TUMOR DE WILMS **TRATAMIENTO BASADO EN NWTSG-5**



* Verificar Tabla 3.2

Algoritmo III

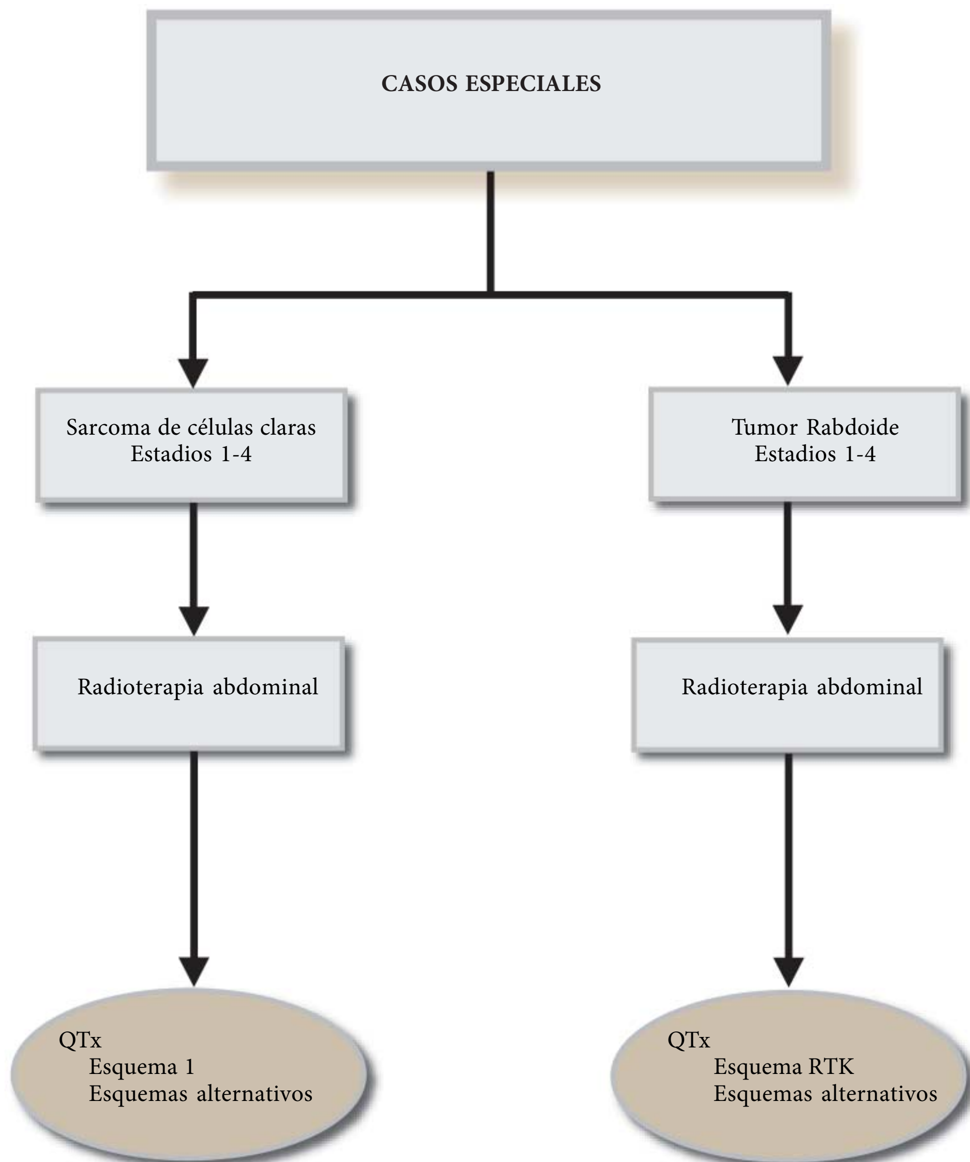
TUMOR DE WILMS **TRATAMIENTO BASADO EN NWTSG-5**



* Cuando fuera posible, preservar por lo menos 2/3 de parénquima renal bilateralmente.

Algoritmo IV

TUMOR DE WILMS **TRATAMIENTO BASADO EN NWTSG-5**



IMÁGENES ILUSTRATIVAS

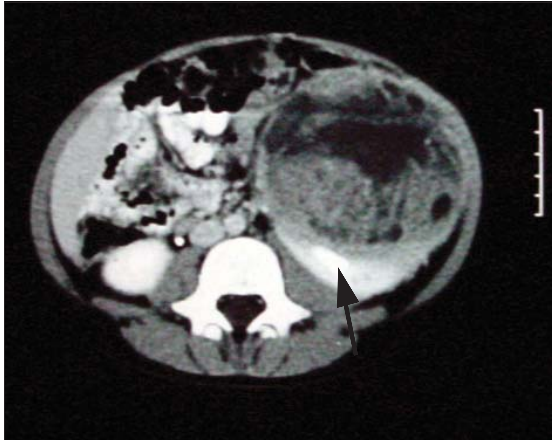


Imagen 3.1. Tumor de Wilms. Tomografía computarizada muestra tumor de gran dimensión, heterogéneo, con áreas quísticas y necrosis en su interior. Parénquima renal funcionando en el polo inferior (flecha).

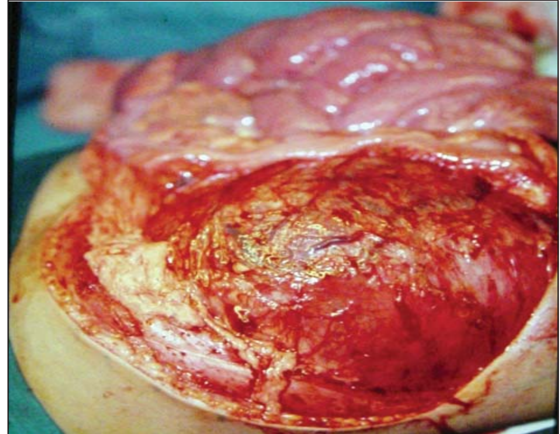
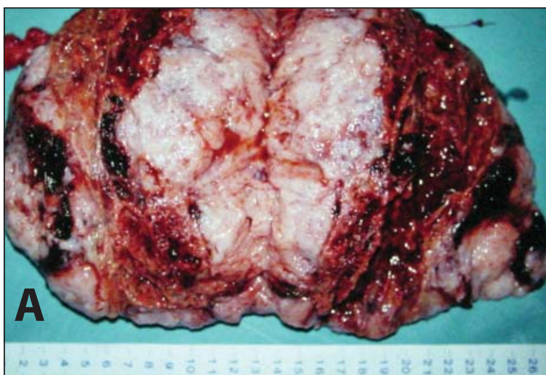


Imagen 3.2. Aspectos quirúrgicos del tumor de Wilms. Incisión abdominal transversa. Tumor izquierdo de gran dimensión, que desplaza las asas intestinales al lado opuesto del abdomen. Aspecto macroscópico del tumor, con superficie lisa y cápsula intacta.



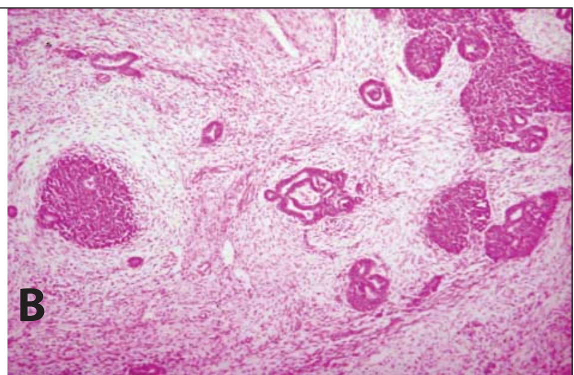


Imagen 3.3. Aspectos anátomo-patológicos del tumor de Wilms.
A: Macroscopía – superficie de corte muestra neoplasia de cor clara, tumor de aspecto encefalóide, asociada a áreas de hemorragia y necrosis (flecha).
B: Microscopía – presencia de componentes de blastema, epitelio y mesénquima.

Referencias bibliográficas

1. Breslow NE, Beckwith JB. Epidemiological features of Wilms' tumor: results of the National Wilms' Tumor Study. J Natl Cancer Inst. 1982;68(3): 429-36.

2. D'Angio GJ, Evans AE, Breslow N. The treatment ofWilms Tumor: Results of the Third National Wilms Tumor Study Group. Cancer. 1989;64:349-360.

3. Neville HL, Ritchey MI. Wilms Tumor. Overview of the National Wilms Tumor Study Group results. Urol Clin N Amer. 2000;27:435-442.

4. Reinhard H, Semler O, Burger D, Bode U, Flentje M, Gobel U, Gutjahr P, Leuschner I, Maass E, Niggli F, Scheel-Walter HG, Stockle M, Thuroff JW, Troger J, Weirich A, von Schweinitz D, Zoubek A, Graf N. Results of the SIOP 93-0l/ GPOH trial and study for the treatment of patients with unilateral nonmetastatic Wilms Tumor. Klin Padiatr. 2004;216(3):132-40.

5. Alfer W Jr, de Camargo B, Assunção Me. Management of synchronous bilateral Wilms tumor: Brazilian Wilms Tumor Study Group experience with 14 cases. Brazilian Wilms Tumor Cooperative Group. Braz. J Urol. 1993;150(5):1456-9.

6. de Camargo B, Franco EL. A randomized clinical trial of single-dose versus fraction-ated-dose dactinomycin in the treatment of Wilms' tumor. Results after extended follow-up. Brazilian Wilms' Tumor Study Group. Cancer. 1994;73(12):3081-6.

7. Grabois MF, Mendonça GA. Prognosis for patients with unilateral Wilms' tumor in Rio de Janeiro, Brazil, 1990-2000. Rev Saúde Pública. 2005;39(5):731-7.

8. Rodrigues KE, de Carmargo B. Early diagnosis of childhood cancer: a team responsibility. Rev Assoc Med Bras. 2003;49(1):29-34.

9. Paul E, Grundy PE, Green DE, Breslow NE, Ritchey ML, Thomas PAM. Renal Tumors of Childhood. In: Cancer Medicine. 6th ed. Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E, editors. Hamilton (Canada): BC Decker Inc. 2003; Section 39 (Neoplasm's in Children), chapter 142B, pp.l.

10. Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, Green DM. Epidemiology of Wilms tumor. Med Pediatr Oncol. 1993;21:172-81.

11. Fearon ER, Vogelstein B, Feinberg AP. Somatic deletion and duplication of genes on chromosome 11 in Wilms' tumours. Nature. 1984;309:176-8.

12. Bonetta L, Kuehn SE, Huang A, et al. Wilms tumor locus on llp13 defined by multiple CpG island-associated transcripts. Science. 1990;250:994-7.

13. Van Heyningen V, Bickmore WA, Seawright A, et al. Role for the Wilms tumor gene in genital development. Proc Natl Acad Sci. USA. 1990;87:5383-6.

14. Pelletier J, Bruening W, Cashtan CE, et al. Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. Cell. 1991;67:437-47.

15. Rump P, Zeegers MP, van Essen AJ. Tumor risk in Beckwith-Wiedemann syndrome: A review and meta-analysis. Am J Med Genet A. 2005;136(1):95-104.

16. Porteus MH, Narkool P, Neuberg D, et al. Characteristics and outcome of children with Beckwith-Wiedemann syndrome and Wilms' tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. J Clin Oncol. 2000;18(10):2026-31.

17. Olshan AF, Breslow NE, Falletta JM, et al. Risk factors for Wilms tumor. Report from the National Wilms Tumor Study. Cancer. 1993;72:938-44.

18. Beckwith JB, Palmer NE Histopathology and prognosis of Wilms' tumor. Cancer. 1978;41:1937-48.

19. Sredni ST, Neves JI, de Camargo B, Caballero OL, Soares FA. Pan-cytokeratin immunoexpression in Wilms' tumors: a simple approach for understanding tumor epithelial differentiation. São Paulo Med J. 2004;122(4):181-3.

20. Vujanic GM, Harms D, Sandstedt B, et al. New definitions of focal and diffuse anaplasia in Wilms tumor: the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) experience. Med Pediatr Oncol.1999;32(5):317-23.

21. Faria P, Beckwith JB, Mishra K, et al. Focal versus diffuse anaplasia in Wilms tumor new definitions with prognostic significance. Am J Surg Pathol. 1996;20:909-20.

22. Argani P, Perlman EJ, Breslow NE, et al. Clear cell sarcoma of the kidney: a review of 351 cases from the National Wilms Tumor Study Group Pathology. Center. Am J Surg Pathol. 2000;24(1):4-18.

23. Amar AM, Tomlinson G, Green DM, et al. Clinical presentation of rhabdoid tumors of the kidney. J Pediatr Hematol Oncol. 2001;23(2):105-8.

24. Tomlinson GE, Breslow NE, Dome J, Guthrie KA, Norkool P, Li S, Thomas PR, Perlman E, Beckwith JB, D'Angio GJ, Green DM. Rhabdoid tumor of the kidney in the National Wilms' Tumor Study: age at diagnosis as a prognostic factor. J Clin Oncol. 2005;23(30):7641-5.

25. Kalapurakal JA, Dome JS, Perlman EJ, Malogolowkin M, Haase GM, Grundy P, Coppes MJ. Management of Wilms' tumour: current practice and future goals. Lancet Oncol. 2004;5 (1):37-46.

26. Tournade MF, Com-Nougue C, Voute PA, Lemerle J, de Kraker J, Delemarre JF, Burgers M, Habrand JL, Moorman CG, Burger D, et al. Results of the Sixth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study: a risk-adapted therapeutic approach in Wilms' tumor. J Clin Oncol. 1993;11(6):1014-23.

27. Wu HY, Snyder HM III, D'Angio GJ. Wilms' tumor management. Curr Opin Urol. 2005;15(4):273-6.

28. Green DM, Fernbach DJ, Norkool P, et al. The treatment of Wilms tumor patients with pulmonary metastases detected only with computed tomography: a report from the National Wilms Tumor Study. J Clin Oncol. 1991;9:1776-81.

29. Othersen HB Jr, DeLorimier A, Hrabowsky E, et al. Surgical evaluation of lymph node metastases in Wilms' tumor. J Pediatr Surg. 1990;25:330-1.

30. de Kraker J, Graf N, van Tinteren H, Pein F, Sandstedt B, Godzinski J, Tournade ME SIOP Reduction of postoperative chemotherapy in children with stage I intermediate-risk and anaplastic Wilms' tumour (SIOP 93-01 trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2004;364(9441):1229-35.

31. Mitchell C, Pritchard-Jones K, Shannon R, Hutton C, Stevens S, Machin D, Imeson J, Kelsey A, Vujanic GM, Gornall P, Walker J, Taylor R, Sartori P, Hale J, Levitt G, Messahei B, Middleton H, Grundy R, Pritchard J. For the United Kingdom Cancer Study Group. Immediate nephrectomy versus preoperative chemotherapy in the management of non-metastatic Wilms' tumour: results of a randomised trial (UKW3) by the UK Children's Cancer Study Group. Eur J Cancer. 2006;42(15):2554-62.

32. Weirich A, Ludwig R, Graf N, Abel U, Leuschner I, Vujanic GM, Mehls O, Boos J, Beck J, Royer-Pokora B, Voute PA. Survival in nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH with respect to relapse and morbidity. Ann Oncol. 2004;15(5):808-20.

33. Shamberger RC, Guthrie KA, Ritchey ML, et al. Surgery-related factors and local recurrence of Wilms tumor in National Wilms Tumor Study 4. Ann Surg. 1999; 229(2):292-7.

34. Farhat W, McLorie G, Capolicchio G. Wilms tumor: surgical consideration and controversies. Urol Clin N Amer. 2000;27:455-462.

35. Ritchey ML, Shamberger RC, Haase G, et al. Surgical complications after primary nephrectomy for Wilms' tumor: report from the National Wilms' Tumor Study Group. J Am Coll Surg. 2001;192(1):63-8.

36. Feusner JH, Beckwith JB, D'Angio GJ. Clear cell sarcoma of the kidney: accuracy of imaging methods for detecting bone metastases. Report from the National Wilms Tumor Study. Med Pediatr Oncol. 1990;18:225-7.

37. Graf N, Tournade MF, Kraker JD. The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms Tumor. Urol Clin N Amer. 2000;27:443-454.

38. Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, Breslow NE, Kalapurakal JA, Ritchey ML, Grundy PE, Malogolowkin M, Beckwith JB, Shamberger RC, Haase GM, Coppes MJ, Coccia P, Kletzel M, Weetman RM, Donaldson M, Macklis RM, Green DM. Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor: results from the fifth National Wilms' Tumor Study. J Clin Oncol. 2006;24(15):2352-8.

39. Ehrlich PF, Hamilton TE, Grundy P, Ritchey M, Haase G, Shamberger RC; National Wilms' Tumor Study Group (National Wilms' Tumor Study 5). The value of surgery in directing therapy for patients with Wilms' tumor with pulmonary disease. A report from the National Wilms' Tumor Study Group (National Wilms' Tumor Study 5). J Pediatr Surg. 2006;41(1):162-7.

40. Fuchs J, Wünsch L, Flemming P, et al. Nephron-sparing surgery in synchronous bilateral Wilms' tumors. J Pediatr Surg. 1999;34(10):1505-9.

41. Green DM, Breslow NE, D'Angio GJ. The treatment of children with unilateral Wilms' tumor. J Clin Oncol. 1993;11:1009-10.

42. Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, et al. Effect of duration of treatment on treatment outcome and cost of treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. J Clin Oncol. 1998;16(12):3744-51.

43. Breslow NE, Ou SS, Beckwith JB, Haase GM, Kalapurakal JA, Ritchey ML, Shamberger RC, Thomas PR, D'Angio GJ, Green DM. Doxorubicin for favorable histology, Stage II-III Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Studies. Cancer. 2004;101(5):1072-80.

44. Thomas PRM, Tefft M, Compaan PJ, et al. Results of two radiotherapy randomizations in the Third National Wilms' Tumor Study (NWTS-3). Cancer. 1991;68:1703-7.

45. Green DM, Breslow NE, Evans I, et al. The effect of chemotherapy dose intensity on the hematological toxicity of the treatment for Wilms' tumor. A report of the National Wilms Tumor Study. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1994;16:207-12.

46. Green DM, Beckwith JB, Breslow NE, et al. Treatment of children with stages 11 to IV anaplastic Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. J Clin Oncol. 1994;12:2126-31.

47. Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, et al. Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. J Clin Oncol. 1998;16:237-45.

48. Grundy PE, Breslow NE, Li S, Perlman E, Beckwith JB, Ritchey ML, Shamberger RC, Haase GM, D'Angio GJ, Donaldson M, Coppes MJ, Malogolowkin M, Shearer P, Thomas PR, Macklis R, Tomlinson G, Huff V, Green DM; National Wilms Tumor Study Group. Loss of heterozygosity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favorable-histology Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. J Clin Oncol. 2005;23(29):7312-21.

49. Montgomery BT, Kelalis PP, Blute ML, et al. Extended follow up of bilateral Wilms' tumor study: results of the National Wilms' Tumor Study. J Urol. 1991;146:514-8.

50. Seibel NL, Li S, Breslow NE, Beckwith JB, Green DM, Haase GM, Ritchey ML, Thomas PR, Grundy PE, Finklestein JZ, Kim T, Shochat SJ, Kelalis PP, D'Angio GJ. Effect of duration of treatment on treatment outcome for patients with clear-cell sarcoma of the kidney: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. J Clin Oncol. 2004;22(3):468-73.

51. Wagner L, Hill DA, Fuller C, et al. Treatment of metastatic rhabdoid tumor of the kidney. J Pediatr Hematol Oncol. 2002;24(5):385-8.

52. Ritchey ML, Pringle KC, Breslow NE, et al. Management and outcome of inoperable Wilms tumor. A report of National Wilms Tumor Study-3. Ann Surg. 1994;220:683-90.

53. Grundy RG, Hutton C, Middleton H, Imeson J, Pritchard J, Kelsey A, Marsden HB, Vujanic GM, Taylor RE; United Kingdom Children's Cancer Study Group. Outcome of patients with stage III or inoperable WT treated on the second United Kingdom WT protocol (UKWT2); a United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) study. Pediatr Blood Cancer. 2004;2(4):311-9.

54. Breslow N, Sharples K, Beckwith JB, et al. Prognostic factors in nonmetastatic favorable histology Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study. Cancer. 1991;68:2345-53.

55. Grundy P, Breslow NE, Green DM, et al. Prognostic factors of children with recurrent Wilms tumor: results from the second and third National Wilms Tumor Study. J Clin Oncol. 1989;7:638-47.

56. Pein F, Michon J, Valteau-Couanet D, et al. High-dose melphalan, etoposide, and carboplatin followed by autologous stem-cell rescue in pediatric high-risk recurrent Wilms' tumor: a French Society of Pediatric Oncology Study. J Clin Oncol. 1998;16:3295-301.

57. Breslow NE, Collins AJ, Ritchey ML, Grigoriev YA, Peterson SM, Green DM. End stage renal disease in patients with Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Study Group and the United States Renal Data System. J Urol. 2005;174(5):1972-5.

58. Caglar K, Varan A, Akyuz C, Selek U, Kutluk T, Yalcin B, Atahan IL, Buyukpamukcu M. Second neoplasms in pediatric patients treated for cancer: a center's 30-year experience. J Pediatr Hematol Oncol. 2006;28(6):374-8.

59. Scott RH, Walker L, Olsen OE, Levitt G, Kenney I, Maher E, Owens CM, Pritchard-Jones K, Craft A, Rahman N. Surveillance for Wilms tumour in at-risk children: pragmatic recommendations for best practice. Arch Dis Child. 2006;91(12):995-9.



Capítulo 4

TUMORES DE PELVIS RENAL Y URÉTER

ANTONIO CARLOS LIMA POMPEO • ERIC ROGER WROCLAWSKI • MÁRCUS VINICIUS SADI

Introducción

Debido a la semejanza de la superficie mucosa de los tubos colectores, cálices, pelvis renal, uréter y uretra posterior –estructuras con el mismo origen embrionario–, se creó el término urotelio para establecer este sistema de revestimiento del tracto urinario.

Los carcinomas uroteliales primarios de pelvis renal y de uréter son tumores poco frecuentes, lo que representa menos del 1% de todas las neoplasias. Las neoplasias de la pelvis renal representan menos del 10% de todos los tumores renales malignos. Tumores uretrales son aún más raros, con una incidencia cuatro veces inferiores a los de la pelvis renal.

El envolvimiento bilateral, sincrónico o metacrónico, que ocurre en hasta un 5% de los casos de carcinoma de células transicionales del tracto superior (CCT-TS). Aproximadamente del 2 al 4 % de los pacientes con carcinoma de células transicionales de la vejiga (CCT-B) tienen tumores del tracto superior.

Por otra parte, 25 a 75% de los pacientes con CCT-TS tendrán en algún momento un cáncer de vejiga.[14]

Los tumores de uréter son más frecuentes en su tercio inferior.[4-7]

Tabla 4.1

Tabla 4.1. **Incidencia de tumores de células de transición en el uréter[4-7]**

Segmento uretral	Incidencia
Proximal	3%
Medio	24%
Distal	73%

Los CCT-TS son muy raros antes de los 40 años de edad y tienen su pico de incidencia a la edad de 70 años. Estos tumores son dos veces más comunes en los hombres que en las mujeres y en los blancos en comparación con los negros.[1-6]

Los factores etiológicos

El epitelio de transición del tracto superior, así como la vejiga y la uretra proximal, se exponen a la acción de varios agentes cancerígenos en la orina.

Una relación causal entre los factores ambientales y la CGT fijó los comentarios de una mayor incidencia de tumores en países industrializados y en habitantes de zonas urbanas en comparación con las personas que viven en el campo.[1,2,8,9]

El tabaquismo es el factor ambiental más importante y está asociado a ser tres veces mayor el riesgo de CCT-TS. Los agentes químicos que se asemejan a aminoácidos, como la bencina, beta-naftilamina y paminobifenil, son considerados como potentes carcinógenos para el urotelio. El consumo excesivo de analgésicos como la fenacetina, aspirina y otros salicilatos asociados o no a la codeína y la cafeína, también promueven una mayor incidencia de CCT-TS, así como el uso de ciclofosfamida.[8,9]

Diagnóstico

La hematuria micro o macro es la manifestación más común, presente entre el 70 y el 90% de los casos. Dolor lumbar, secundaria a la obstrucción tumoral o coágulos, se reporta en 10 a 40%. Menos del 10% de los pacientes reportan masa lumbar en consecuencia de hidronefrosis o del propio tumor. En hasta un 15% de los casos el diagnóstico es casual, porque el paciente puede ser asintomático.[2,3,5,7,10] **Algoritmos I y II**

En el caso de sospecha clínica de CCT-TS, el estudio de imágenes se impone. En nuestro medio, el ultrasonido es casi siempre el primer examen.

La presencia de dilatación del tracto urinario superior, desde los cálices hasta la unión ureterovesical, y de lesión sólida urotelial son los primeros resultados en conjunto o solos más frecuentes. En los casos en los cuales es negativa la DS o no concluyente, el diagnóstico final se puede hacer por urografía excretora (DE) o, preferiblemente, la tomografía computarizada rizada helicoidal (TC). Cálculos de ácido úrico, transparente en la DE, son opacos en la TC. El diagnóstico diferencial de tumores pélvicos y depósito de indinavir en portadores de VIH es muy complejo, ya que este último no representa una alta densidad en la tomografía.[11,12]

Hay dudas sobre si la resonancia magnética puede agregar informaciones útiles a las obtenidas ya por la TC. Si las pruebas de imagen no confirman la sospecha de CCT-TS, se procede al estudio citopatológico de orina -cistoscopia oncótica- y la cistoscopia, para avalar la posibilidad de CCT-B.[13,14]

Si estos exámenes son normales, se sugiere apenas vigilancia. Si la cistoscopia demuestra daño vesical, debe ser extirpada con anestesia y analizada en el estudio histopatológico. En cuanto a la citología por positiva (+) y la cistoscopia por negativa (-), incluyendo la búsqueda de *ca-in-situ* por biopsia de mucosa vesical, debemos proseguir la investigación con ureteropielografía retrógrada y ureteropieloscopía.

Por otro lado, si los hallazgos de imagen reforzaran la sospecha clínica de CCT-TS, se debe realizar citología urinaria, tratamiento endoscópico de tracto urinario medio y superior y eventual ureteropielografia que, además de identificar cualquier lesión vesical coexistente, puede lateralizar la hematuria, proporcionando un dato más para ser utilizado en la ecuación de diagnóstico.[15-17]

Vale la pena recordar, que los tumores de bajo grado pueden ocurrir con citología urinaria negativa. En los casos en que se identifica una lesión en la pared del uréter o pelvis renal, la biopsia es obligatoria. Los pacientes con citología (+) y ausencia de identificación tumoral endoscópica deben ser monitoreados y reexplorados precozmente.[15]

Clasificación

La clasificación del tumor es importante para el planeamiento terapéutico y su diagnóstico. La clasificación más utilizada es la TNM-2002. *Tabla 4.2*

Tabla 4.2. **Sistema de clasificación TNM-2002 del carcinoma de pelvis renal y uréter**

T	Tumor primario
TX	Tumor no evaluado
TO	Ausencia de tumor
Tis	Carcinoma in situ
Ta	Carcinoma papilar no invasivo
T1	Tumor invade tejido conectivo sub epitelial
T2	Tumor que invade la capa muscular
T2a	• superficial
T2b	• profundo
T3	Invasión de gordura periureteral renal o parénquima
T4	Invasión de órganos adyacentes
N	Linfonodos regionales
NX	Linfonodos no evaluados
N0	Ausencia de infiltración hinfonodal
N1	Metástasis en un ganglio linfático ≤2 cm
N2	Metástasis en un linfonodo 2-5 cm o hinfonodos múltiples ≤5 cm
N3	Metástasis > 5 cm
M	Metástasis a distancia
MX	Metástasis no evaluada
M0	Ausencia de metástasis
M1	Presencia de metástasis a distancia

Tratamiento

El tratamiento del carcinoma urotelial de pelvis renal o de uréter es fundamentalmente quirúrgico. Debido a la baja incidencia y a la falta de estudios prospectivos y randomizados de buena calidad no existen conclusiones absolutas acerca de cuál es la mejor forma de tratamiento para estos casos.[18-20]

El factor pronóstico más importante en la supervivencia de los pacientes es la extensión de la invasión de la pared por el tumor. El grado de anaplasia es también muy relevante. Los tumores superficiales ocurren en 40 a 50% de los tumores pélvicos y en el 50 y el 75% de los tumores uretrales.

En general, los tumores superficiales son bien diferenciados y tienen buen pronóstico, mientras que los invasivos tienen mayor grado de anaplasia celular y evolución menos favorable.[21-23]
A diferencia de los tumores de vejiga, no es fácil determinar el grado de invasión parietal de estos tumores, incluso con el uso de ureteropieloscopia con biopsia. Por lo tanto, no hay evidencia de que una resección amplia del riñón, de la pelvis renal, del uréter y el *cuff* de la vejiga promueva los mejores índices globales de cura.[20,24]

Tumores localizados

Los tratamientos propuestos son:

1. Nefroureterectomía radical con resección de *cuff* vesical.
2. Cirugía conservadora de pelvis renal: pielotomia con resección tumoral o nefrectomía parcial de uréter: resección segmentaria.
3. Eletrorresección o electrofulguración por vía percutánea o ureteroscopia.
4. Fulguración/vaporización con láser, por vía percutánea o ureteroscopia.
5. Utilización de fármacos citotóxicos o inmunoterapéuticas.

La opción clásica de tratamiento en pacientes con carcinoma urotelial del tracto superior, con riñón contralateral normal, es la nefroureterectomía radical con extirpación del segmento intravesical del uréter. Como los tumores bilaterales, sincrónicos y metacrónicos ocurren en menos del 5% de los pacientes y hay riesgo de clasificación incorrecto, la cirugía radical es considerada la opción de tratamiento más eficiente. De hecho, las áreas de atipia celular displasia o carcinoma *in situ* son encontradas en el 60 a 95% de los pacientes tratados mediante nefroureterectomía. La cirugía radical es el procedimiento de elección para los tumores superficiales de alto grado y tumores T2-T4 con cualquier grado de anaplasia celular. También debe tenerse en cuenta para grandes tumores superficiales de grado intermedio, o tumores múltiples con recurrencia precoz después del tratamiento quirúrgico conservador.[24-26]
Algoritmos III y IV
El procedimiento puede realizarse por varias vías de acceso, cuya indicación está basada en la preferencia del cirujano, tipo físico del pacien-

te y el tamaño del tumor. El enfoque más común utiliza una incisión lumbar o abdominal asociada con inguinotomía para la disección y remoción del uréter distal. Por otra parte, el muñón uretral puede ser removido mediante endoscopía, evitando una segunda incisión en abdomen inferior. La nefroureterectomía laparoscópica también ha sido utilizada como una alternativa a la cirugía abierta convencional. Los pacientes sometidos a ureterectomía distal por vía extravesical exclusiva mantienen algunos centímetros del uréter dentro de la vejiga y esto conlleva riesgo de recurrencia.[27-34]

La linfadenectomía locorregional de rutina no es necesaria porque a pesar de proporcionar información pronóstica adicional, no promueve aumento de la supervivencia. Esto ocurre porque los tumores de bajo grado raramente provocan complicación de los ganglios linfáticos, mientras que los tumores de alto grado tienen peor evolución, dando a principios de micrometástasis por vía hematogénica.[1,10,19]

Los procedimientos conservadores están indicados preferentemente para pacientes con tumores superficiales, pequeños, únicos y con bajo grado de anaplasia. También, hay que considerar cuando sea necesario para preservar la función renal en pacientes con tumores de bajo grado recurrente.[35-37] *Tabla 4.3*

Tabla 4.3. **Indicación de cirugía conservadora en el carcinoma urotelial de pelvis renal y uréter**

- Tumores superficiales, únicos, bien diferenciados y pequeños.
- Tumores sincrónicos bilaterales.
- Tumores de riñón únicos o permanencia.
- Portadores de Insuficiencia renal.
- Pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes que predispone a la nefropatía crónica.
- Los tumores con recaídas frecuentes, como en pacientes con nefropatía de Balkans y en neoplasia inducida por el consumo excesivo de analgésicos.

Estos procedimientos incluyen una cirugía abierta, conservadora de pelvis y de uréter, la electrorresección, la electrofulguración o vaporización con laser, llevada a cabo por vía percutánea o ureteroscópica y utilización de fármacos citotóxicos o inmunoterapéuticos.

La cirugía conservadora abierta para tumores de la pelvis renal se puede lograr mediante la escisión del tumor y pielotomia o nefrectomía parcial. Recurrentes tumorales se producen en el 10 a 60% de los casos y se relacionan directamente con el grado de anaplasia del tumor. La sobrevida de 5 años para los tumores de bajo grado tratados de esta manera, es del 50 a 75%.[35]

La resección segmentaria de uréter proximal con uretero anastomosis o la interposición de un asa intestinal, puede ser eventualmente utilizado para pacientes con tumores superficiales de bajo grado que son demasiado grandes para ser abordados por vía endourológica y donde se necesita preservar el riñón ipsilateral.[25,34,35]

Los pacientes portadores de tumores de bajo grado tratados de esa forma, se mantienen en una supervivencia similar de los tratados con cirugía radical. Asimismo, menos del 25% de los pacientes sobrevive cinco años con tumores de alto grado, por lo que esta modalidad terapéutica en estos casos no se aplica, ni en tumores infiltrantivos.

En contraste, en los pacientes con tumores uretrales superficiales que han sido tratados de forma más rutinaria con resección segmentaria y reimplante uretral con éxito, las recaídas ocurren en el 10% de los casos y la supervivencia a cinco años es similar a la obtenida con nefroureterectomía radical.[35]

Los avances tecnológicos han promovido el desarrollo de endoscopios en miniatura y que pueden utilizarse en el tracto urinario superior. Esto permite diagnosticar el cáncer antes y con mayor facilidad de seguimiento, propiciando el uso de la cirugía endoscópica conservadora para casos seleccionados. Por otra parte, estos instrumentos tienen costo elevado y son muy frágiles, y sólo unas pocas instituciones médicas los disponen.

Casi todo el tracto urinario superior se puede abordar con aparatos semi-rígidos o flexibles modernos. Estos tienen la ventaja de la promoción de una menor morbilidad quirúrgica, pero debido al pequeño tamaño de los endoscopios utilizados hay menor campo de visión y limitación significativa en cuanto al tamaño de los tumores que pueden ser tratados con dicho acceso. Debido al pequeño espesor de la pared de la pelvis renal y el uréter, especialmente en su segmento superior, se debe preferir la fulguración o vaporización de tumores con láser.[31,36,38-42]

La vía percutánea ofrece un buen acceso a los tumores pélvicos, lo que permite la resección de tumores un poco más grandes y más preciso su

estudio. Asimismo, promueve el aumento de la morbilidad perioperatoria por la necesidad de dilatación del trayecto de la punción, violando con eso la integridad urotelial y creando riesgo potencial de implantes en el camino de la nefrostomía.[43]

Después de un tratamiento conservador undourológico, hay riesgo de recurrencia ipsilateral entre el 35 y el 55% de los casos. Por otra parte, existen pocos estudios controlados que comparan la eficacia de los métodos endoscópicos con la supervivencia a largo plazo de estos pacientes. Por lo tanto, la elección del tratamiento conservador siempre debe tener en cuenta la necesidad de la preservación del riñón del mismo lado, la capacidad tecnológica disponible, la dificultad práctica de la clasificación clínica correcta y el riesgo de recurrencia potencial de tales tumores.[38,39,44]

Buscando minimizar el riesgo de recurrencia en el tratamiento conservador, procedimientos adyuvantes incluyendo utilización de fármacos de inmunoterapia o citotóxicas pueden ser empleados. Son de uso común los mismos fármacos usados para los tumores de la vejiga - mitomicina BCG, y raramente la tiotepa.[45,46] Se puede utilizar con el fin de prevenir la recurrencia local en pacientes sometidos a resección de los tumores uroteliales por vía percutánea, mientras que ese fenómeno parece ser poco común en la radioterapia adyuvante posquirúrgica radical en tumores T2-T4 en el procedimiento de rutina, pues no disminuye el riesgo de recurrencia local ni protege contra el desarrollo de metástasis a distancia.[19,25]

Citología Oncótica Positiva aislada

La presencia de la citología oncótica urinaria positiva en ausencia de tumor visible en los estudios de imagen y cistoscopía con biopsia de la vejiga y de uretra prostática sugiere un pequeño tumor no diagnosticado o carcinoma *in situ* del tracto urinario superior. La ureteropieloscopía está indicada para esa situación.[13,15] Las opciones para estos pacientes son limitadas e incluyen instalación de BCG o mitomicina en el tracto urinario superior a través de catéteres uretrales o por nefrostomía. La eficacia de este procedimiento no está bien establecida, pues el tiempo de contacto de estas drogas con el uretelio es corto y la morbilidad considerable. Por estas razones, el régimen de observación vigilante es aceptable.[15]

Los tumores localmente avanzados

El tratamiento de la enfermedad localizada extensa no es uniforme. Se recomienda especialmente la cirugía, pero la radioterapia y/o la quimioterapia sistémica también pueden estar indicadas. La consulta debe ser individualizada.

Los tumores metastásicos

Los pacientes con tumores metastásicos deben ser tratados con poliquimioterapia sistémica. Las evidencias sugieren que el CCT-TS puede presentar respuestas clínicas similares a los tumores vesicales.[47]
Los regímenes terapéuticos más recientes que emplean gemcitabina, carboplatina, paclitaxel e ifosfamida, que se utilizan en diversas combinaciones y secuencias. Las respuestas completas son raras y de corta duración. El tiempo de supervivencia en este grupo de pacientes es de 6 a 24 meses.[48-51]

Pronóstico

Similar a lo que ocurre con los tumores de vejiga, los principales factores determinantes de la supervivencia del CCT-TS son el grado de anaplasia celular y de clasificación del tumor. Más del 80% de los tumores uroteliales de la pelvis renal y uréter son curables cuando son superficiales. En contrapartida, tumores invasivos tienen entre un 20 y 45% de probabilidad de supervivencia libre de dolencia a largo plazo.[1,2,3,10,21,52]
El CA 19-9 sérico elevado sugiere la presencia de tumores más agresivos.[53] Los pacientes con tumores metastásicos son incurables por los métodos terapéuticos actuales. [1,7,18,28,32,38,39,42] *Tabla 4.4*

Tabla 4.4. **Sobrevida de cinco años después de la nefroureterectomía radical para tumores de células transicionales del tracto urinario superior.**[1,7,18,28,32,38,39,42]

ESTADIOS	SUPERVIVENCIA DE 5 AÑOS (%)
Ta, T1, Tis	> 80
T2	35-45
T3-T4 o N1-N2	15-25
Cualquier T, N3 o M1	cero

Seguimiento

La frecuencia de los exámenes requeridos deben ser adaptados a las características de cada caso. Los pacientes con tumores pequeños, bien diferenciados o tratados con nefroureterectomía radical se siguen en intervalos más largos, mientras que aquellos con tumores más agresivos o sometidos a tratamiento conservador requieren un frecuente seguimiento.

Es importante la historia clínica detallada con especial atención a los nuevos síntomas tales como hematuria, trastornos urinarios y dolor de espalda. Los exámenes convencionales de laboratorio y el análisis y citología oncótica de la orina y la cistoscopía deben realizarse cada tres a seis meses, estos intervalos están basados en el seguimiento de tumores vesicales. Los marcadores moleculares en uso para los CCT-B no son utilizados actualmente de forma rutinaria en estos casos.[52]

La ecografía del abdomen y la pelvis, en alternancia con TC, se lleva a cabo cada seis meses, para identificar la recurrencia y/o hidronefrosis. Se elige la urorresonancia en el caso de alergia al contraste yodado, como alternativa al TC. La ureteropieloscopia debe considerarse anualmente por varios años, en pacientes sometidos a cirugía conservadora, ya que puede identificar recurrencia precoz antes de lo documentado en los exámenes por imágenes.[54] *Tabla 4.5*

TABLA 4.5. **Seguimiento recomendado para pacientes portadores de cáncer urotelial de pelvis renal y uréter**

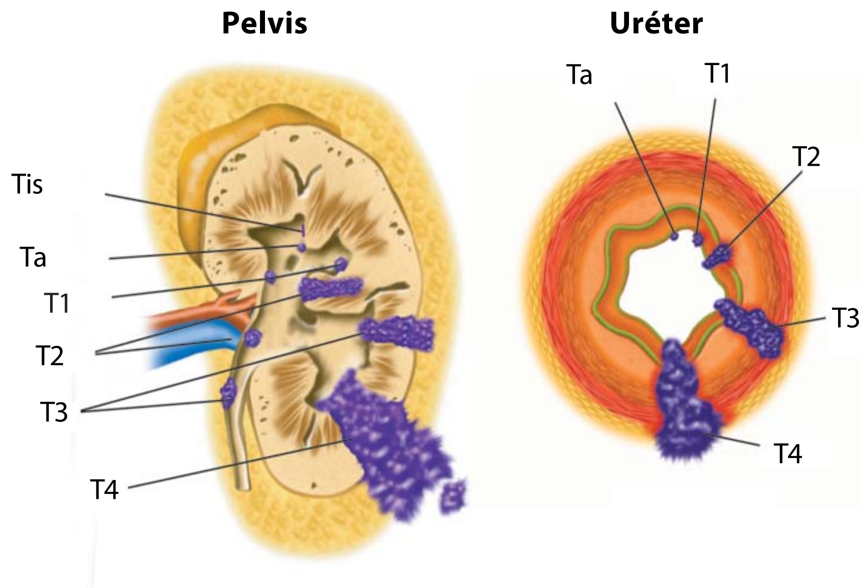
	CONDUCTA	INTERVALO DE TIEMPO			
PROPEDÉUTICA		AÑO 1 3/3 meses	AÑO 2 4 / 4 meses	AÑO 3.5 6 / 6 meses	>5 AÑO anual
	Evaluación clínica	+	+	+	+
	Orina I	+	+	+	+
	Citología oncótica	+	+	+	+
	Cistoscopía	*	*	*	*
	US abdominal y de pelvis TC	Semestral alternativamente			
	Radiografías de tórax	Anual			
	Ureteropietoscopia Anual, si la cirugía conservadora o sospecha de recurrencia				
	RM En los exámenes dudosos o alergia al contraste iodado				

* La cistoscopía se indica a quien está sospechado de recurrencia tumoral y cada 3-12 meses, dependiendo de las características del tumor.

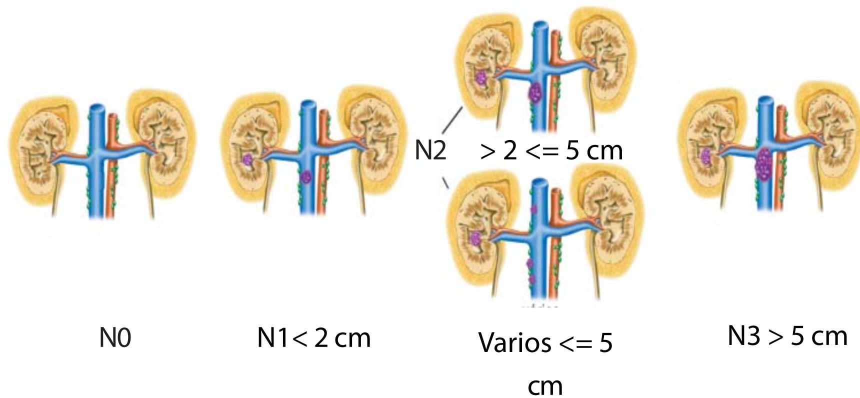
Tumores de Pelvis Renal y Uréter

Sistema de clasificación TNM 2002

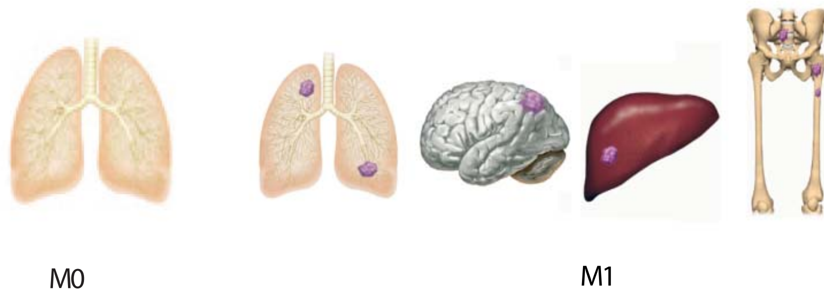
T

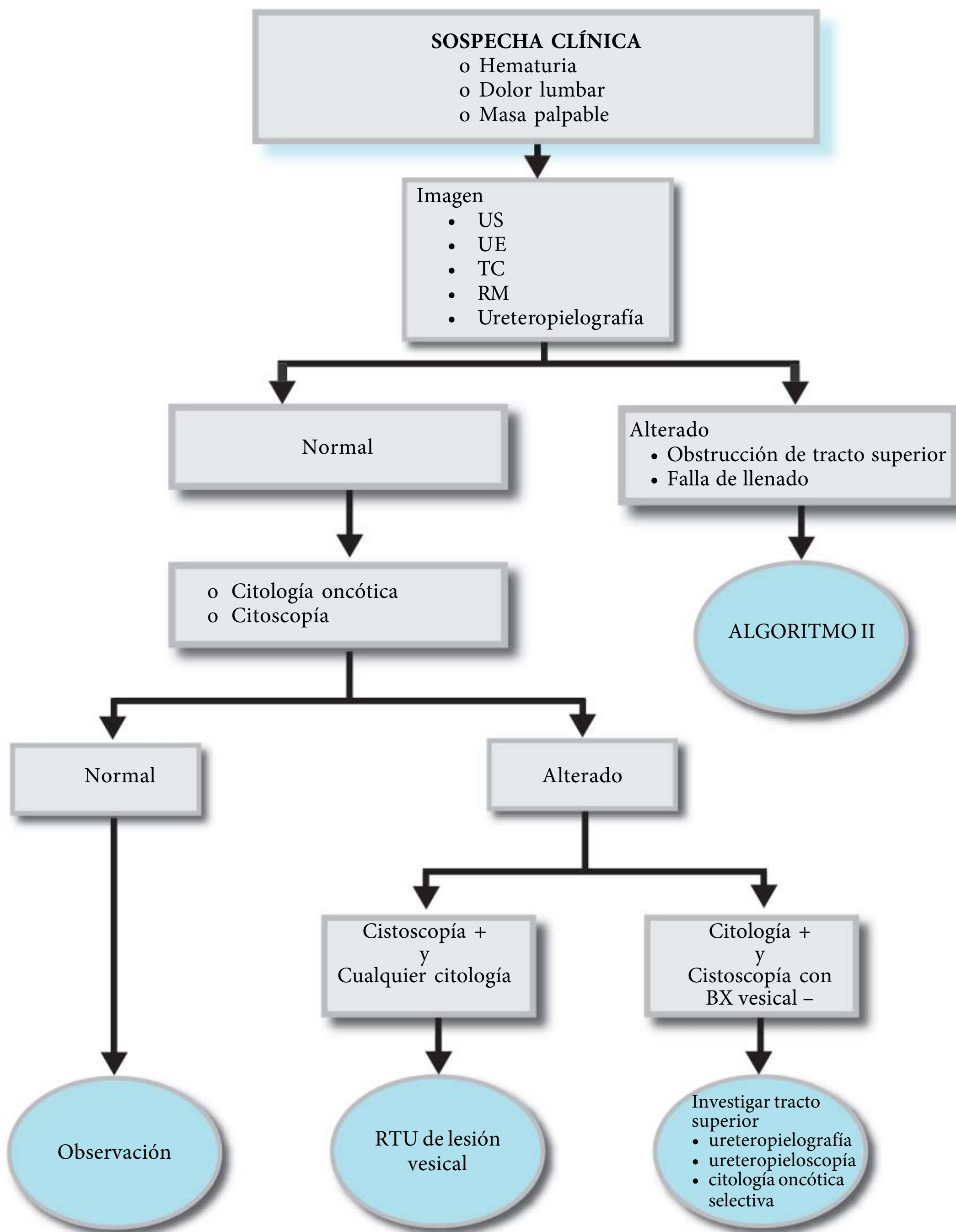


N

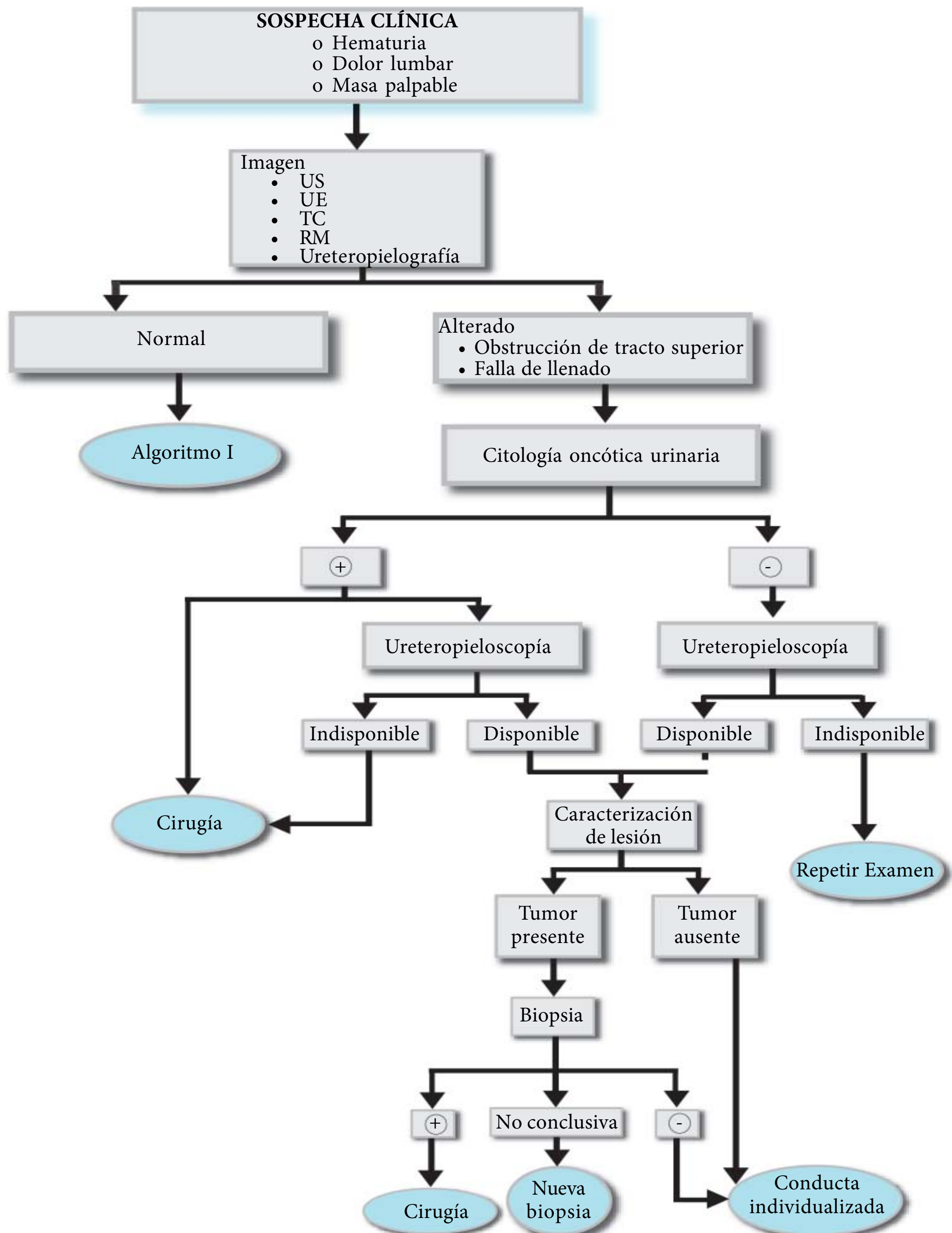


M



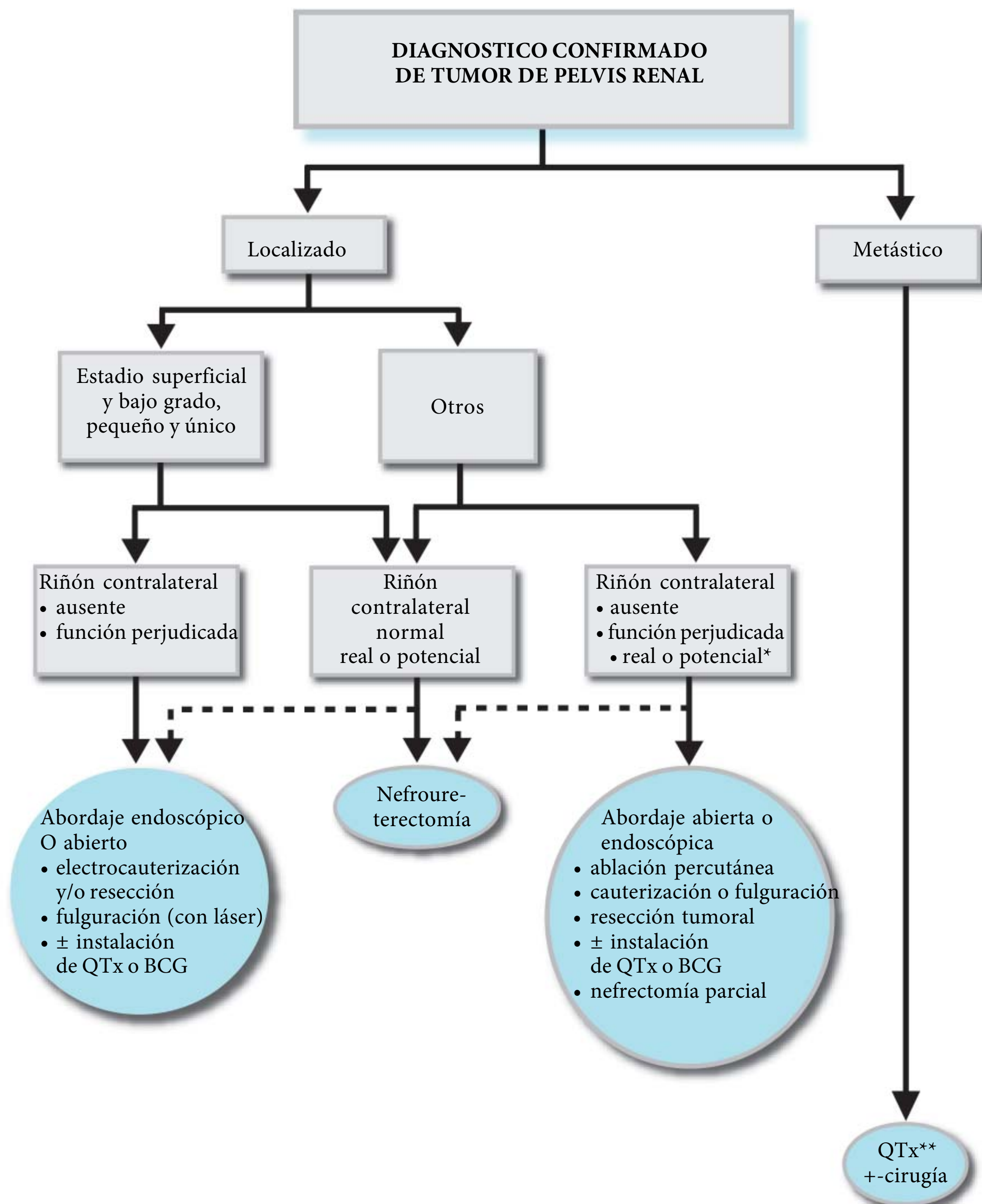


* Con ureteropielografía y/o ureteropieloscopía.


Algoritmo II
TUMORES DE PELVIS RENAL Y URETER
DIAGNÓSTICO
SOSPECHA CLÍNICA
o Hematuria
o Dolor lumbar
o Masa palpable
Imagen
• US
• UE
• TC
• RM
• Ureteropielografía
Normal
Algoritmo I
Alterado
• Obstrucción de tracto superior
• Falla de llenado
Citología oncótica urinaria
+
-
Ureteropieloscopía
Ureteropieloscopía
Indisponible
Disponible
Disponible
Indisponible
Cirugía
Caracterización de lesión
Repetir Examen
Tumor presente
Tumor ausente
Biopsia
+
No conclusiva
-
Cirugía
Nueva biopsia
Conducta individualizada

Algoritmo III

TUMORES DE PELVIS RENAL Y URETER — **TRATAMIENTO TUMORES PELVIS RENAL**



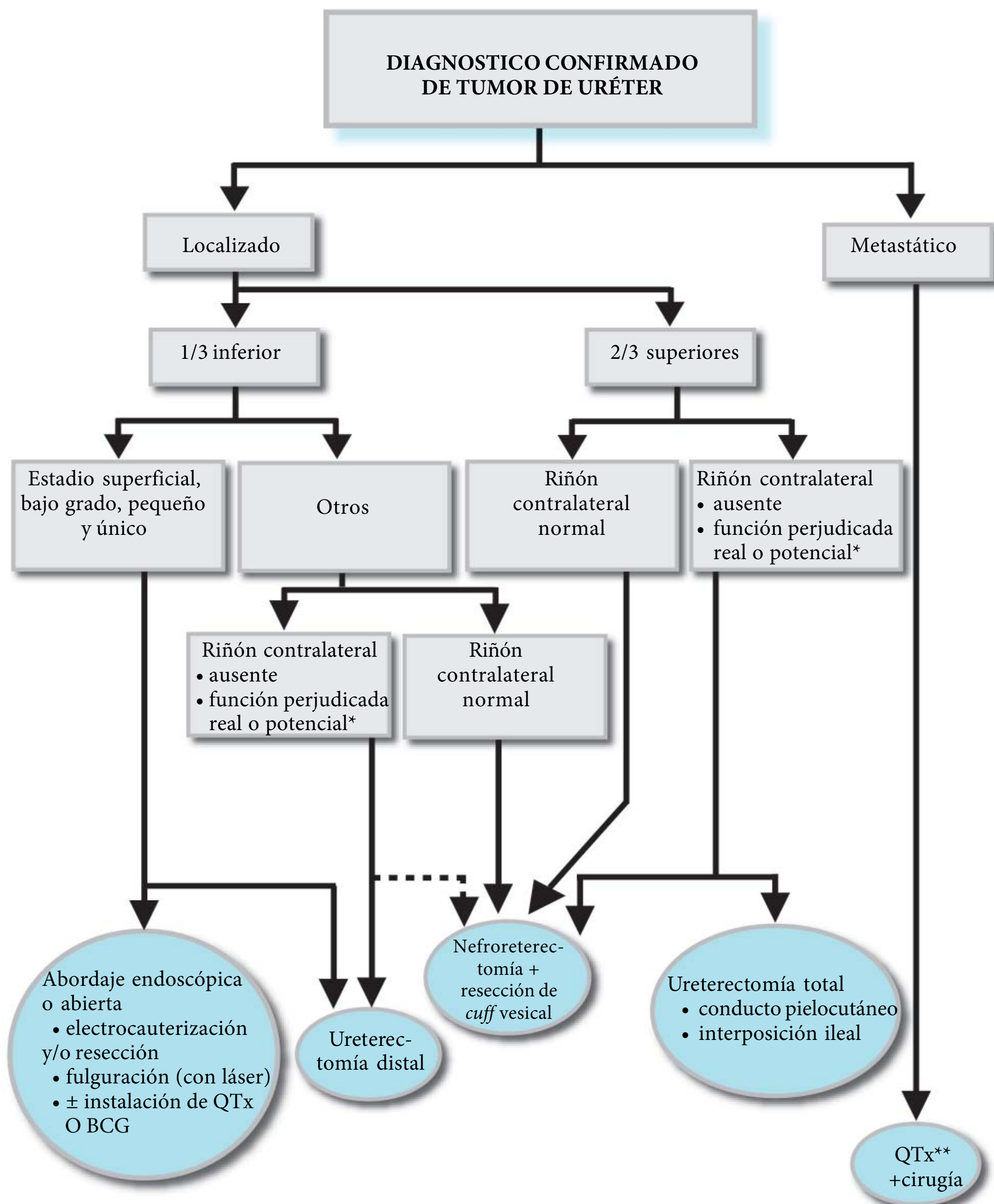
* Dolencias sistémicas que predisponen a la nefropatía: Diabetes calculosa, dolencias inmunológicas.

** Esquema de primera línea: gencitabina + cisplatina.

Algoritmo IV

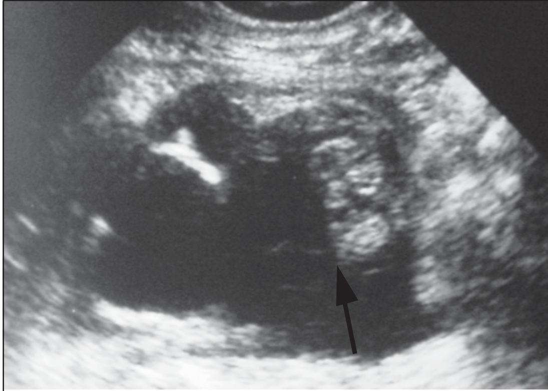
TUMORES DE PELVIS RENAL Y URETER

TRATAMIENTO
TUMORES DE URETER



* Dolencias sistémicas que predisponen a la nefropatía: Diabetes, cálculo urinario, dolencias inmunológicas.
** Esquema de primera línea: gencitabina + cisplatina.

IMÁGENES ILUSTRATIVAS



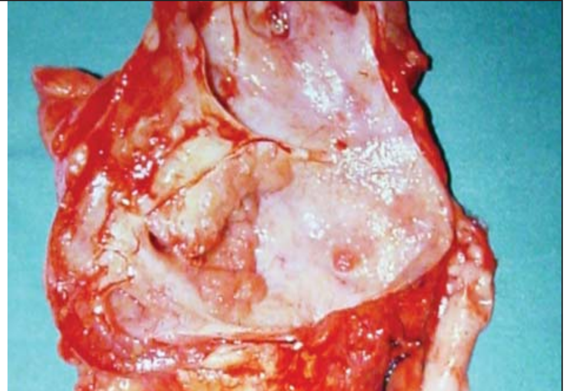
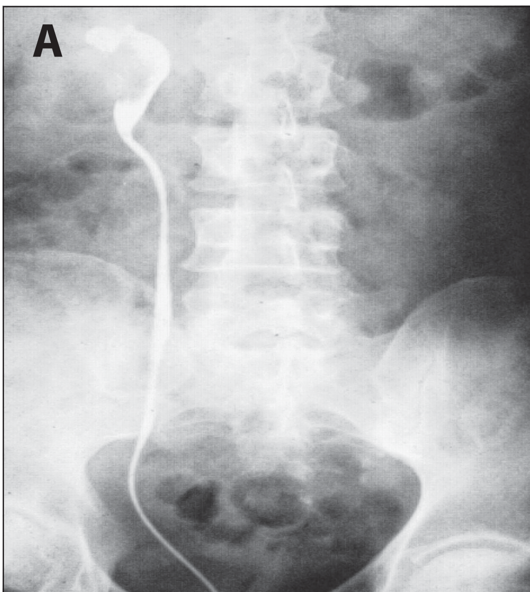


Imagen 4.1
Carcinoma urotelial de pelvis renal y uréter. A-Ultra sonido- hidrofenosis con fallas de llenado en el interior del pelvis renal (flecha). B: peca quirúrgica – nefroureterectomía radical- presencia de carcinoma rotelial multicéntrico envolviendo cálices, pelvis y uréter (flechas).



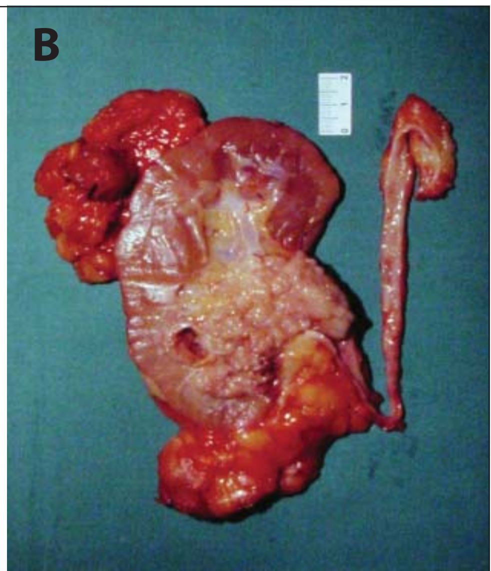


Imagen 4.2
Carcinoma urotelial de pelvis renal. A: Pielografía ascendente evidencia falla de llenado en el interior de la pelvis (flecha). B: Neufroureterectomía radical-presencia de carcinoma urotelial extenso envolviendo los cálices medio, inferior y pelvis renal (flecha).

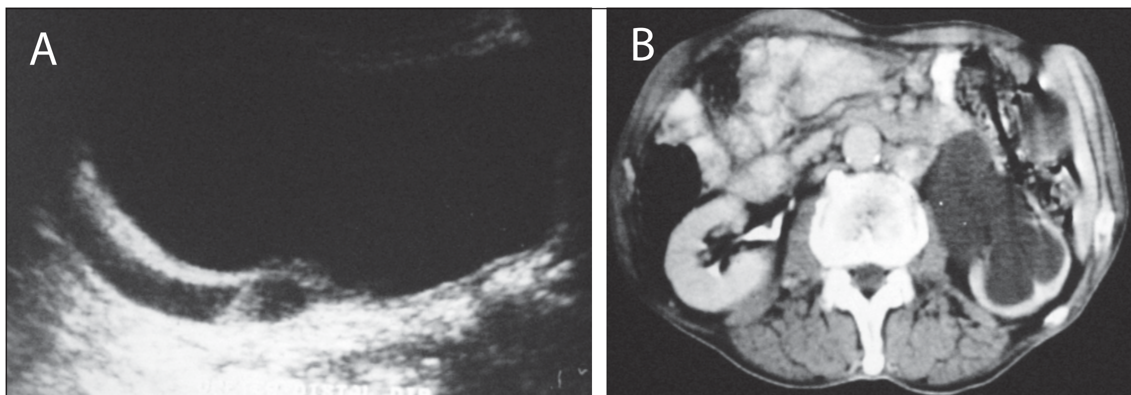


Imagen 4.3. Carcinoma urotelial de uréter. **A**: Ultra-sonografia demuestra la falla de llenado del uréter distal, intramural (flecha). **B**: Tomografía computarizada evidenciando gran hidronefrosis secundaria en la obstrucción uretral.

Referencias bibliográficas

1. Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. Urology. 1998;52(4):594-601.
2. Krogh J, Kvist E, Rye B. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: prognostic variables and post-operative recurrences. Br J Urol. 1991;67(1):32-6.
3. Corrado F, Ferri C, Mannini D, et al. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: evaluation of prognostic factors by histopathology and flow cytometric analysis. J Urol. 1991;145(6):1159-63.
4. Batata MA, Whitmore WF, Hilaris BS. Primary carcinoma of the ureter: a prognostic study. Cancer. 1975;35(6):1626-32.
5. Babaian RJ,Johnson DE. Primary carcinoma of the ureter. J Urol. 1980;123(3):357-9.
6. Anderstrom C, Johansson SL, Pettersson S, Wahlqvist L. Carcinoma of the ureter: a clinicopathologic study of 49 cases. J Urol. 1989;142(2 Pt 1):280-3.
7. Chen WJ, Kuo JY, Chen KK, Lin AT, Chang YH, Chang LS. Primary urothelial carcinoma of the ureter: 11-year experience in Taipei Veterans General Hospital. J Chin Med Assoc. 2005;68(11):522-30.
8. Djokic M, Hadzi-Djokic J, Nikolic J, Dragicevic D, Radivojevic D. Comparison of upper urinary tract tumors in the region of Balkan nephropathy with those of other regions of Yugoslavia. Prog Urol. 1999;9(1):61-8.
9. Pesch B, HaertingJ, Ranft U, Klimpel A, Oelschlagel B, Schill W. Occupational risk fac-tors for urothelial carcinoma: agem-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter Urothelial and Renal Cancer. Int J Epidemiol. 2000;29(2):238-47.
10. Garcia Garcia F, Fontana Compiano LO, Garcia Ligero J, Arcas Martinez-Salas I, Martinez F, Tomas Ros M, Rico Galiano JL, Sempere Gutierrez A, Morga Egea JP, Canteras Jordana M. Personal and histopathological factors as prognostic variables in upper urothelial tumors undergoing surgery. Arch Esp Urol. 2002;55(5):503-8.
11. Caoili EM, Cohan RH, Inampudi P, Ellis JH, Shah RB, Faerber GJ, Montie JE. MDCT urography of upper tract urothelial neoplasms. Am J Roentgenol. 2005;184(6):1873-81.
12. Valignat C, Marechal JM, Rouviere O, Gelet A, Martin X, Castagnola C, Lyonnet D, Dubernard JM. Comribution of computed tomography in the staging of

upper urinary tract urothelial tumors. Importance of the tumor diameter measurement. Prog Urol. 1997;7(2):217-24.

13. Gonzalez-Peramato P, Jimenez-Heffernan JA, Garcia-Gonzalez R, Garcia-Navas R. Urinary cytology in the diagnosis of upper urinary tract urothelial tumor. Arch Esp Urol. 2004;57(3):227-38.

14. Sokol ER, Patel SR, Clemons JL, Sung VW, Rardin CR, Myers DL. The usefulness of urinary cytology testing in the evaluation of irritative voiding symptoms. Am J Obstet Gynecol. 2005;192(5):1554-9.

15. Keeley FX Jr, Bibbo M, Bagley DH. Ureteroscopic treatment and surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma. J Urol. 1997;157(5):1560-5.

16. Chen GL, Bagley DH. Ureteroscopic management of upper tract transitional cell carcinoma in patients with normal contralateral kidneys. J Urol. 2000;164:1173-6.

17. Fernandez Gonzalez I, Aguilera Bazan A, Espinales Castro G, Rodriguez Garcia N, Pascual Mateo C, Garcia Mediero JM, Llanes Gonzalez L, Berenguer Sanchez A. Diagnostic antegrade ureteroscopy of the upper urinary tract in the orthotopic neobladder. Arch Esp Urol. 2005;58(2):139-44.

18. Johansson S, Wahlqvist L. A prognostic study of urothelial renal pelvic tumors: comparison between the prognosis of patients treated with intrafascial nephrectomy and perifascial nephroureterectomy. Cancer. 1979;43(6):2525-31.

19. Tawfiek ER, Bagley DH. Upper-tract transitional cell carcinoma. Urology. 1997; 50(3):321-9.

20. Roupret M, Cussenot O. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract new concepts in management. Presse Med. 2005;34(8):601-7.

21. Langner C, Hutterer G, Chromecki T, Winkelmayer I, Rehak P, Zigeuner R. pT classification, grade, and vascular invasion as prognostic indicators in urothelial carcinoma of the upper urinary tract. Mod Pathol. 2006;19(2):272-9.

22. Holmang S, Johansson SL. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: comparison between the WHO/ISUP 1998 consensus classification and WHO 1999 classification system. Urology. 2005;66(2):274-8.

23. Andius P, Damm O, Holmang S. Prognostic factors in patients with carcinoma in situ treated with intravesical bacille Calmette-Guerin. Scand J Urol Nephrol. 2004; 38(4):285-90.

24. Nativ O, Reiman HM, Lieber MM, Zincke H. Treatment of primary squamous cell carcinoma of the upper urinary tract. Cancer. 1991;15;68(12):2575-8.

25. Seaman EK, Slawin KM, Benson Me. Treatment options for upper tract transitional cell carcinoma. Urol Clin North Am. 1993;20(2):349-54.

26. Holmang S, Johansson SL. Tumours of the ureter and renal pelvis treated with ressection and renal autotransplantation: a study with up to 20 years of follow-up. BJU Int. 2005;95(9):1201-5.

27. Brown JA, Strup SE, Chenven E, Bagley D, Gomella LG. Hand-assisted laparoscopic nephroureterectomy: analysis of distal ureterectomy technique, margin status, and surgical outcomes. Urology. 2005;66(6):1192-6.

28. El Fettouh HA, Rassweiler n, Schulze M, Salomon L, Allan J, Ramakumar S, Jarrett T, Abbou CC, Tolley DA, Kavoussi LR, Gill IS. Laparoscopic radical nephroureterectomy: results of an international multicenter study. Eur Urol. 2002; 42(5):447-52.

29. Shalhav AL, Dunn MD, Portis AJ. Laparoscopic nephroureterectomy for upper tract transitional cell cancer: the Washington University experience. J Urol. 2000; 163(4):1100-4.

30. Matin SF, Gill IS. Recurrence and survival following laparoscopic radical nephroureterectomy with various forms of bladder cuff contro!. J Urol. 2005;173(2):395-400.

31. Boorjian S, Ng C, Munver R, Palese MA, Vaughan ED Jr, Sosa RE, Del Pizzo JJ, Scherr DS. Impact of delay to nephroureterectomy for patients undergoing ureteroscopic biopsy and laser tumor ablation of upper tract transitional cell carcinoma. Urology. 2005;66(2):283-7.

32. Wolf JS Jr, Dash A, Hollenbeck BK, Johnston 3rd WK, Madii R, Montgomery JS. Intermediate follow-up of hand assisted laparoscopic nephroureterectomy for urothelial carcinoma: factors associated with outcomes. J Urol. 2005;173(4):1102-7.

33. Tobias-Machado M, Pinto MA, Juliano RV, Fugante PE, Wroclawski ER, Borrelli M. Preliminary experience with ureteral intussusception in exclusive retroperitoneoscopic nephroureterectmy: a simple and safe option for the resection of the distal ureter and bladder cuff. Arch Esp Urol. 2002;55(5):582-6.

34. Tobias-Machado M, Pinto MA, Juliano RV, Mattos MHE, Wroclawski ER. Alternatives for distal ureter resection in laparoscopic nephroureterectomy. Int Braz J Urol. 2002;28(2):109-15.

35. Mazeman E, Biserte J. Renal-sparing treatment of upper tract urothelial tumors. Curr Opin Urol. 1994;4:168-73.

36. Park S, Meng MV. Endoscopic and minimally invasive approaches to upper tract urothelial carcinoma. Curr Opin Urol. 2005;15(5):336-41.

37. Mokos I, Pasini J, Stern-Padovan R, Mrsic S, Ries S. Conservative surgical treatment of low-grade urothelial carcinoma in the renal allograft recipient: a case report. Transplant Proc. 2006;38(5):1363-5.

38. Lee BR, Jabbour ME, Marshall FF, Smith AD, Jarrett TW. 13-year survival comparison of percutaneous and open nephroureterectomy approaches for management of transitional cell carcinoma of renal collecting system: equivalent outcomes. J Endourol. 1999;13(4):289-94.

39. Roupret M, Hupertan V, Traxer O, Loison G, Chartier-Kastler E, Conort P, Bitker MO, Gattegno B, Richard F, Cussenot O. Comparison of open nephroureterectomy and ureteroscopic and percutaneous management of upper urinary tract transitional cell carcinoma. Urology. 2006;67(6):1181-7.

40. Mugiya S, Ozono S, Nagata M, Otsuka A, Takayama T, Nagae H. Retrograde endoscopic laser therapy and ureteroscopic surveillance for transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. Int J Urol. 2006;13(1):1-6.

41. Jarrett TW, Sweetser PM, Weiss GH. Percutaneous management of transitional cell carcinoma of the renal collecting system: 9-year experience. J Urol. 1995;154(5):1629-35.

42. Johnson GB, Fraiman M, Grasso M. Broadening experience with the retrograde endoscopic management of upper urinary tract urothelial malignancies. BJU Int. 2005;95(Suppl2): 110-3.

43. Huang A, Low RK, deVere White R. Nephrostomy tract tumor seeding following percutaneous manipulation of a ureteral carcinoma. J Urol. 1995;153(3 Pt 2):1041-2.

44. Mondet F, Boyer C, Esterni JP. Early metastatic dissemination after nephroureterectomy for upper urinary tract tumour: a possible role of laparoscopy? Prog Urol. 2004; 14(6):1203-5.

45. Hayashida Y, Nomata K, Noguchi M, Eguchi J, Koga S, Yamashita S, Hayashi M, Kanatake H. Long-term effects of bacille Calmette-Guerin perfusion therapy for treatment of transitional cell carcinoma in situ of upper urinary tract. Urology. 2004;63(6):1084-8.

46. Ramsey JC, Soloway MS. Instillation of bacillus Calmette-Guerin into the renal pelvis of a solitary kidney for the treatment of transitional cell carcinoma. J Urol. 1990;143(6):1220-2.

47. Sengelov L, Kamby C, von der Maase H. Metastatic urothelial cancer: evaluation of prognostic factors and change in prognosis during the last twenty years. Eur Urol. 2001;39(6):634-42.

48. Bajorin DF, McCaffrey JA, Dodd PM, Hilton S, Mazumdar M, Kelly WK, Herr H, Scher HI, Icasiano E, Higgins G. Ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin for patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract: final report of a phase II trial evaluating two dosing schedules. Cancer. 2000;88(7):1671-8.

49. Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C, Bafaloukos D, Kalofonos C, Xiros N, Zervas A, Mitropoulos D, Samantas E, Pectasides D, Papakostas P, Gika D, Kourousis C, Koutras A, Papadimitriou C, Bamias C, Kosmidis P, Dimopoulos MA; Hellenic Cooperative Oncology Group. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2004;22(2):220-8.

50. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, Witjes JA, Spina M, van Groeningen CJ, Duelos B, Roberts JT, de Balincourt C, Collette L; EORTC Genito-Urinary Cancer Group. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. Eur J Cancer. 2006;42(1):50-4.

51. Theodore C, Bidault F, Bouvet-Forteau N, Abdelatif M, Fizazi K, di Palma M, Wibault P, de Crevoisier R, Laplanche A. A phase II monocentric study of oxaliplatin in combination with gemcitabine (GEMOX) in patients with advanced/metastatic transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelial tract. Ann Oncol. 2006;17(6):990-4.

52. Schulz WA, Jankevicius F, Gerharz CD, Kushima M, van Roeyen C, Bultel H, Gobell P, Schmitz-Drager BJ. Predictive value of molecular alterations for the prognosis of urothelial carcinoma. Cancer Detect Prev. 1998;22(5):422-9.

53. Sashide K, Isobe H, Wakumoto Y, Hanazawa K, Fujita K, Fujime M. CA19-9 as a serum marker for poor prognosis in urothelial carcinoma. Urol Int. 2004;72(2):112-7.

54. Sagalowsky AI, Jarret TW. Management of urotelial tumors of the renal pelvis and ureter. In: Walsh PC, et al. Campbell's Urology 8th ed. WB Saunders, volume 4, section 10, chapter 80, 2002.



Capítulo 5

Carcinoma Urotelial de Vejiga

Antonio Carlos Lima Pompeo • Eric Roger Wroclawski • Márcus Vinicius Sadi

Introducción

El carcinoma urotelial de vejiga (CCT-B) es la segunda neoplasia maligna más frecuente del aparato genitourinario y representa aproximadamente entre el 1 y 3% de todos los tumores diagnosticados. Su prevalencia es de tres a cinco veces mayor en los hombres y la incidencia aumenta después de los 50 años de edad. Es la quinta causa principal de muerte por cáncer en los pacientes mayores.[1-3]

Etiología

Muchos factores están involucrados, de manera individual, en la carcinogénesis de estos tumores. En la actualidad, el origen multifactorial que resulta de la interacción entre la genética y el medio ambiente es la hipótesis más aceptada. Entre los factores exógenos implicados está el tabaquismo y el contacto con las aminas aromáticas y nitrosaminas. Otros agentes, tales como el consumo de café, los edulcorantes artificiales, los analgésicos, la radioterapia y la quimioterapia se han asociado con un mayor riesgo de cáncer de vejiga. Sin embargo, las evidencias

no son muy convincentes. Los procesos inflamatorios crónicos, las piedras y divertículos vesicales son también factores de riesgo, especialmente para los tumores epidermoides.[2,4]

Patología

Los tumores malignos de la vejiga son por lo general, neoplasias de naturaleza epitelial, de tipo de transición en más del 90%, epidermoide de 5 al 7% y adenocarcinoma primario o metastático de 1 a 3% de los casos.[57]

Grado histológico

En los tumores de vejiga, particularmente los superficiales, las características histológicas de la lesión tienen implicaciones pronósticas y terapéuticas.

En 1998, la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Patología Urológica (OMS / ISUP) propusieron una nueva clasificación del grado histológico, con el objetivo de mejorar la correlación clínico-histológica, en lugar del tradicional de tres niveles propuestos en 1973 por Mostofi.[8,9] *Tabla 5.1*

Tabla 5.1. **Correlación entre el grado histológico de los tumores vesicales propuesto por Mostofi y OMS/ISUP[8,9]**

Mostofi 1973	**OMS / ISUP 1998**
Papiloma	Papiloma
Grado 1 (G1)	Neoplasia uretelial de bajo potencial maligno
	Bajo grado
Grado 2 (G2)	Bajo grado
	Alto grado
Grado 3 (G3)	Alto grado

Historia Natural y Pronóstico

Al momento del diagnóstico, del 80 al 85% del CCT-B están restringidos a la vejiga, el 10-15% presentan compromiso locorregional y el 5% ya son metastáticos. Entre las ubicadas en la vejiga, alrededor de 80 a 85% son superficiales, es decir, confinado a la mucosa (Ta, Tis) o la lámina propia (T1). Los restantes presentan invasión de la capa muscular, habiendo antecedentes de molestia superficial, sólo el 15%.[1,6]
La principal característica del tumor vesical superficial es la recurrencia, que se observa en el 50-70% de los casos, generalmente en el primer año después del tratamiento inicial. De estos, aproximadamente el 10 a 15% no mostró progresos, teniendo peor evolución clínica.[3,6]
La recurrencia y la progresión de los tumores de vejiga superficiales se relaciona con algunos de los factores pronósticos bien definidos. *Tabla 5.2*

Tabla 5.2 . **Cáncer vesical superficial - factores pronósticos de reincidencia y progresión.[6]**

• Grado histológico
• Invasión de la lámina propia
• Presencia de cáncer *in situ* (Tis +)
• Tamaño del tumor
• Multicentricidad
• p53 mutado

Diagnóstico

La hematuria sin dolor, micro o macroscópica, en general intermitente, es la manifestación más común de los tumores de vejiga y se produce en aproximadamente el 85% de los casos.
En ocasiones, los hallazgos clínicos que más llaman la atención son los síntomas urinarios irritativos en hasta un 25% de los casos, a menudo asociada con hematuria microscópica. Casi siempre se relaciona con la presencia de Tis y tumores invasivos.
Hematuria con o sin disuria y policiuria urinaria en individuos con tabaquismo por encima de 45 a 50 años, es una indicación clara de

investigación urológica, teniendo en cuenta el cáncer de vejiga como el principal diagnóstico diferencial.[2,10] **Algoritmo I**

Una historia clínica cuidadosa con la evaluación de los hábitos y estilo de vida, detallado examen físico, así como análisis de orina y de imagen permiten iniciar el proceso de diagnóstico.

Si la sospecha cae sobre la infección del tracto urinario por causas «nefrológicas» de hematuria, la investigación y el tratamiento específico se debe iniciar. Por otro lado, si las pruebas identificaran un tumor de la vejiga, debe ser resecado. El tratamiento definitivo será específico para cada situación.

Por último, si el examen no reveló los tumores de vejiga, incluso con la sospecha clínica, se debe hacer la investigación de las células tumorales en la orina y uretrocistoscopía. Si ambos son normales, el paciente se mantiene bajo vigilancia.

Si la citología oncótica es positiva o hay epitelio anormal de la vejiga, se recomiendan biopsias vesicales y exploración cuidadosa del tracto urinario superior.

De vez en cuando, la cistoscopía puede mostrar la presencia de un tumor no identificado en los estudios por imagen. Estos pacientes deben someterse a resección transuretral por la lesión.[2,10]

Estadificación

El estudio de CCT-B es determinado por la profundidad de la invasión tumoral en la pared de la vejiga. El material para estudio histopatológico se obtiene mediante la resección endoscópica de la lesión. La base debe estar representada por fragmentos retirados con pinzas sacabocado, «en frío», sin el uso de corriente eléctrica para evitar alteraciones en el tejido en la máscara del estudio. En las áreas anormales de la mucosa también se debe hacer una biopsia para buscar Tis.[11]

Es importante hacer la palpación bimanual antes del procedimiento endoscópico, con el paciente anestesiado con el fin de identificar la existencia de un tumor palpable, su extensión y la movilidad de la vejigas. Masas grandes y vejigas fijas, en general, significa enfermedad extravesical.[1]

Para el estudio clínico regional –de los órganos cercanos a la vejiga, los ganglios linfáticos de la pelvis– y la distancia se emplea la tomografía

computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) de la pelvis, el abdomen y la tomografía computarizada de tórax o RX.[12,18]

Los pacientes con dolor óseo o fosfatasa alcalina sérica elevada deben ser sometidos a cintilografía ósea.[12,13]

La tomografía computarizada o resonancia magnética del cerebro puede ser útil cuando hay sintomatología neurológica.[16]

De los esquemas de estudio también se utiliza, el más antiguo, presentado por Jewett y Strong, con modificaciones por Marshall, y el más empleado actualmente es la clasificación TNM propuesto por el *American Joint Committee on Cáncer* (AJCC).[19-22] *Tabla 5.3*

Tabla 5.3. **Sistema de clasificación TNM-2002 del carcinoma urotelial de vejiga**[21]

T	Tumor primario
TX	Tumor en evaluación
T0	Ausencia de tumor
Tis	Carcinoma *in situ*
Ta	Tumor papilar restringida a la mucosa
T1	Tumor con invasión de la lámina propia
T2	Tumor con invasión de la musculatura
T2a	• Invasión superficial
T2b	• Invasión profunda
T3	Invasión de tejido perivesical
T3a	• Invasión microscópica
T3b	• Invasión macroscópica
T4	Invasión de órganos adyacentes
T4a	• Invasión de próstata, el útero o la vagina
T4b	• Invasión de la pared pélvica o la pared abdominal
N	Linfonodos regionales
NX	Ganglios linfáticos no evaluados
N0	Falta de compromiso linfonodal
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos únicos ≤ 2 cm
N2	Metástasis en linfonodo único >2 cm más ≤5 cm y múltiples linfonodos menores de 5 cm
N3	Metástasis >5 cm
M	Metástasis a distancia
MX	Metástasis no evaluada
M0	Ausencia de metástasis
MI	Presencia de metástasis

Tratamiento

El tratamiento de los tumores de vejiga se basa en la etapa del tumor, en el grado histológico de los factores de riesgo para la recurrencia y la progresión, especialmente en presencia de Tis.
Desde el punto de vista práctico, estos tumores se clasifican en:

- *superficial* – quedando restrictos a la mucosa y lámina propia;
- *invasivos* - cuando hay deterioro del músculo detrusor, y
- *metastáticos* - cuando hay crecimiento del tumor a la distancia.

Tumores superficiales

Buscando determinar la terapia y pronóstico, los tumores superficiales de vejiga se clasifican en función de su potencial de recurrencia y progresión, de *bajo riesgo* y de *alto riesgo*.
El primer grupo de estos tumores pTa con *bajo potencial maligno* (G1) y, por último, los cánceres pT1 con *alto grado* (G3). En este sentido, se destaca la preocupación por el alto potencial de agresividad biológica, los tumores pT1 G3 con Tis (+) que debe recibir atención especial y, según algunos, la cistectomía radical por el riesgo de progresión y diseminación. También se puede caracterizar a un grupo intermedio, llamado de *riesgo moderado*, que incluye los tumores con *bajo grado* histológico (grado 2) y Tis (-), pero de mayor tamaño 3 cm o recurrente y/o multifocales.[23-25]
El tratamiento de los tumores de *bajo riesgo* se limita sólo a la RTU, y alternativamente, el uso de la quimioterapia intravesical en dosis única, después de la resección.[26,27] **Algoritmo II** En estos casos, las reacciones locales de BCG y el pequeño beneficio tornan su empleo innecesarios. El pronóstico de los tumores es bueno. Rara vez presentan progreso, y las tasas de recurrencia son de 20 a 40% en el primer año. Por lo tanto, después del tratamiento inicial los pacientes deben someterse a exámenes periódicos y mantenerse bajo la observación atenta.
A excepción de este grupo de tumores, todos los demás con factores de riesgo ya mencionados, deben ser tratados con medidas adyuvantes intravesicales, liriunoterapia con BCG o quimioterapia con mitomicina C o de otras drogas se deben utilizar con esquemas ajustados de acuerdo a la agresividad biológica de las neoplasias y la tolerabilidad individual.[28-33] *Tabla 5.4*

Tabla 5.4. **Esquema de tratamiento intravesical adyuvante en los tumores superficiales**[28-33]

AGENTE	INICIO	DOSIS	MODO DE EMPLEO
BCG	2-4 semanas Después de RTU	variable con la cepa del fabricante (40-120mg)	*Inducción* • 1xsemana-6semanas Mantenimiento Esquema A • 1 x mes-6 a 12 meses *Esquema B* • 1 x semana- 3 semanas consecutivas En 3°, 6°, 12°, 18°, 24°, 30°, 36 meses
Mitomicina C	Inmediato después de RTU	20-40mg	Dosis única
	2-4 semanas después de RTU	20-40 mg	Inducción ± mantenimiento

Los pacientes con tumores de riesgo intermedio deben recibir un tratamiento adyuvante, preferentemente con BCG, y hacer controles periódicos. No habiendo recaídas, los pacientes siguen el programa de mantenimiento, A o B.[28]

En los casos en que el control endoscópico muestra recurrencia del tumor después de RIU, debe comenzar un nuevo ciclo de terapéutica intravesical. Si sólo la citología de orina es positivo, sin la presencia de tumor en la cistoscopia se recomienda la búsqueda por biopsia de la vejiga y la realización imagenológica del tracto urinario superior debido a la posibilidad de cáncer urotelial multicéntrico.[17,18]

En nuestro medio, BCG intravesical es el tratamiento adyuvante de escuela, porque además de tener bajo costo es más eficaz en la acción profiláctica de tumor recurrente y el tratamiento de lesiones residuales, sobre todo en los casos de Tis (+).[33] La reducción de las tasas de recurrencia tumoral varía entre el 20 y el 80%.[32] La quimioterapia intravesical se debe utilizar en los casos de fracaso terapéutico o intolerancia a la BCG. De estos agentes, la mitomicina C parece ser la mejor alternativa, pero el alto costo y frecuentes efectos irritantes de la vejiga limita su indicación.[29,30]

El uso de interferón intravesical, con o sin BCG, ha sido objeto de investigación en casos de recurrencias frecuentes, pero los resultados son

todavía preliminares. Del mismo modo, el uso de gemcitabina intravesical aún no se considera opcional.[34,35]
En tumores de alto riesgo (pT1G3) la subclasificación o la resección incompleta del tumor se produce en un tercio de los casos. Por lo tanto, en estos pacientes se debe realizar una nueva resección endoscópica del área de la lesión inicial después de un mes.[39,40]
Si en esta nueva resección se constata presencia tumoral con invasión muscular, se indica la cistectomía. Caso contrario, la elección debe ser la inmunoterapia tópica por largo plazo con revalidaciones periódicas. Debido al alto riesgo de progresión de esos tumores, la indicación de cistectomía radical como una alternativa al tratamiento con BCG, se debe considerar precozmente, especialmente en los casos de recurrencia con el mismo patrón histológico agresivo.[41]
La presencia de Tis tiene un significado particular, dando un comportamiento del tumor más agresivo debido al elevado potencial de recurrencia y progresión. El hallazgo de Tis no asociado con tumor macroscópico y diagnosticados por citología o biopsia de áreas sospechosas tienen un comportamiento menos agresivo y responde satisfactoriamente al uso de BCG tópico asociado con síntomas de irritabilidad de la vejiga a menudo son multifocales, difusos, con una tendencia a infiltración.[36,37]
El tratamiento estándar de BCG intravesical con esquema de inducción seguida de mantenimiento a largo plazo, esquema B.[28,38]
Algoritmo III

Tumores invasivos

La invasión neoplásica de la camada muscular de la vejiga compromete el pronóstico de los pacientes, llevando al 85 % de estos en dos años si no se tratan adecuadamente.[42]
La cistectomía radical en esas condiciones constituye una terapia de escuela, porque presenta los mejores resultados a largo plazo.[43]
Algoritmo IV
Una sobrevida de cinco años en los portadores de tumores con estadio T2, T3a y T3b, sometidos a la cistectomia radical, es del 85%, 75% y 55%, respectivamente.[43-45]
La evolución de la técnica quirúrgica que permite la reconstrucción alternativa de las vías urinarias –neovejiga ortotópica– además de la pers-

pectiva de la preservación de la función eréctil, que se centran en la calidad de vida, es motivo expreso de los cirujanos y los pacientes a aceptar el tratamiento radical.[43,46,47]

La cistectomía radical en el hombre consiste en la eliminación de un bloqueo de la vejiga, próstata, vesículas seminales y conducto deferente proximal. En las mujeres, la operación es una evisceración pélvica anterior e incluye la extirpación de la vejiga, el útero, las trompas de Falopio, los ovarios y la pared anterior de la vagina. La retirada de la uretra, en el hombre está indicada cuando los márgenes quirúrgicos positivos o infiltración neoplásica de la uretra en el parénquima prostático, y la mujer, cuando el tumor está en el cuello de la uretra o la vejiga. La uretrectomía tardía es realizada en el período de seguimiento cuando el diagnóstico de participación de la uretra se hace por citología oncótica positiva de tumor.[48,49] **Algoritmo V**

Durante casi 15 años, la cistectomía con preservación de la cápsula prostática y vesícula seminal ha sido propuesto por algunos grupos objetivando mejores resultados en el mantenimiento de la función eréctil y la continencia.[50,51]

Sin embargo, los resultados oncológicos han sido discutibles y el empleo de estos procedimientos es muy controvertido, no existiendo ninguna base segura para garantizar su recomendación.[52]

La linfadenectomía pélvica bilateral ampliada, que implica la extirpación de los ganglios linfáticos localizados en las fosas obturadoras, la arteria ilíaca externa, interna y común, se recomienda en el momento de la cistectomía a fin de mejorar el estudio y promover una posible acción terapéutica en los casos de presencia de micrometástasis ganglionares.[53,54]

La participación de las estructuras pélvicas altera el pronóstico de la dolencia, con una supervivencia de cinco años rara vez superior al 40%. La supervivencia también es proporcional al grado de afectación ganglionar. En estos pacientes, la supervivencia a cinco años es de cerca de 25 a 30%.[42,43,53,54,55]

Se recomienda quimioterapia sistémica adicional para los tumores pT3-b, pT4 o con los ganglios linfáticos de la pelvis comprometidos (N+).[45,55]

El uso de la quimioterapia neoadyuvante es controversial, siendo especialmente útil en casos en los que desea reducir la masa tumoral y, finalmente, transformar los casos considerados inoperables en resectables.[56-59] La radioterapia preoperatoria cayó en desuso por la falta de

beneficios y las contraindicaciones. Como monoterapia, se utiliza en los casos en que las condiciones clínicas contraindican la cirugía radical o incluso por el deseo del paciente.[60,61]

Los protocolos de preservación de la vejiga manteniéndose la intención curativa, sólo se aplica a los casos seleccionados y cubren diversas modalidades terapéuticas como la RTU «radical» o cistectomía parcial, asociadas a la radio y quimioterapia.[62-64]

Una cistectomía parcial sólo constituye una buena alternativa terapéutica, ya que es un procedimiento quirúrgico menos invasivo y permite la preservación de las funciones de la vejiga y función eréctil. Esto se indica en casos seleccionados (<5%) y los criterios son: lesión única infiltrativa no periódicas, usualmente de la pared lateral, de fondo o de la vejiga anterior, con la posibilidad de obtener márgenes quirúrgicos libres, ausencia de Tis (+), vejiga de buena capacidad.[65] En tales casos, la linfadenectomía pélvica es controvertida, pero en virtud al riesgo de afectación ganglionar en el 10 a 20% de los casos la proponemos.

La resección transuretral de tumores invasivos, como única opción de tratamiento tiene su utilidad en casos de compromiso neoplásico superficial del detrusor. Las elevadas tasas de recaída restringen su indicación para los pacientes ancianos con estado clínico deteriorado para el procedimiento de mayor porte o que no acepten el tratamiento radical con la pérdida de la vejiga. También puede unirse en estos casos, a la radioterapia y la quimioterapia.[62,63]

Tumores metastásicos

La presencia de metástasis regionales o a distancia es de mal pronóstico y se recomienda realizar el tratamiento sistémico con quimioterapia citotóxica en esquemas de asociación de medicamentos que presenten efectos sinérgicos.[66,67] **Algoritmo VI**

Cuando hay sospecha de compromiso de los ganglios linfáticos ya en los exámenes de imagen para estudio, se puede considerar la quimioterapia sistémica inicialmente. Luego, dependiendo de la respuesta al tratamiento, el deseo del paciente y su estado clínico, se lleva a cabo preferentemente la cistectomía o radioterapia pélvica. Un sistema de «vigilancia activa» se puede iniciar cuando se completa la respuesta clínica después de la quimioterapia, pero este caso es raro y temporario.[66-68]

Las metástasis a distancia limitan mucho las posibilidades de curación o incluso controlar la enfermedad por períodos prolongados. Con estos objetivos, se indica quimioterapia sistemáticamente y eventualmente seguida de la eliminación de la vejiga.[69] Para los casos considerados sin perspectiva de cura o factores clínicos que limitan este tratamiento, debemos ofrecer medidas paliativas locales y sistémicas buscando mejor calidad de vida.

Entre los regímenes de quimioterapia, el M-VAC (metotrexato, vinblastina adriamicina y cisplatino) fue el más utilizado, con tasas de respuesta completa inicial de 20-30%. Sólo la mitad de estos pacientes tienen una respuesta sostenida durante más de un año. Constituye un factor limitante de esa asociación la alta toxicidad, que se caracteriza por leucopenia, mucositis, vómitos, pérdida del cabello y septicemia. La administración concomitante de factores estimulantes de granulocitos disminuye el riesgo de leucopenia, pero agrega costos y complejidad de tratamiento.[66-68]

Esquemas con gemcitabina y cisplatina presentan resultados oncológicos equivalentes a M-VAC, con menos efectos tóxicos y en la actualidad se tiene preferencia.[70]

Otro esquema prometedor consiste en la combinación de ifosfamida, cisplatino y paclitaxel (ITP), pero requiere de estudios con una muestra mayor debiendo ser destacado también que requiere el uso concomitante de los factores de crecimiento y es extremadamente costoso.

Nuevos conceptos caracterizados por el uso de quimioterapia secuencial o modular están en desarrollo, pero los resultados todavía no están definidos.[71-74]

Cambio de hábitos de vida

El tabaquismo tiene efectos perjudiciales sobre el epitelio de la vejiga, por lo que es esencial que todos los pacientes con CCT-B dejen de fumar y eviten el contacto con el humo de cigarrillos.[75,76]

La administración de megadosis de vitaminas es controvertida, pero la ingestión abundante de líquidos, las dietas ricas en frutas y vegetales deben ser estimuladas.[77,78]

Seguimiento

El paciente con CCT-B debe ser seguido a largo plazo, teniendo en cuenta las altas tasas de recurrencia y, posiblemente progresen después del tratamiento inicial.

Las evaluaciones deben ser ajustadas periódicamente de acuerdo a las características del tumor, es decir, si es superficial, invasivo o metastático. En el grupo de tumores superficiales la individualización de la acción deberá seguir cumpliendo los criterios de riesgo de progreso bajo, intermedio y alto.[79,80]

Por lo tanto, por estos principios se puede observar que no existe programa padrón de seguimiento que se pueda aplicar a todos los pacientes tratados por carcinoma urotelial de vejiga. *Tablas 5.5, 5.6 y 5.7*

El papel de los nuevos marcadores tumorales como el BTA Stat, BTA Trak, NMP22, todavía no está bien definido y no se incorporan a nuestra práctica clínica.[81,82]

TABLA5.5. **Seguimiento recomendado para pacientes portadores de TCC-B superficial con bajo riesgo de progresión**

CONDUCTA	**INTERVALO DE TIEMPO**		
	A los 3 meses	**A 1-2 años 6 / 6 meses**	**3-5 años anual**
Evaluación clínica	+	+	+
US Abdominal	-	*	*
Cistoscopía	+	+	+

* Alternar con la cistoscopía.

TABLA 5.6 – **Seguimiento recomendado para pacientes con CCT-B con riesgo moderado o alto de progresión**

CONDUCTA	**INTERVALO DE TIEMPO**			
	A los 1º-2º meses	**1º-2º año 4/4 meses**	**3º-5º año 6/6 meses**	**>5º año anual**
Evaluación clínica	+	+	+	+
Citología	+	+	+	+
US Abdominal	+	**	**	**
Cistoscopía	+*	+	+	+

* Se recomienda nueva RTU después de un mes en casos de alto riesgo o la sospecha de resección incompleta.

**Anual para evaluación local y del tracto superior.

Tabla 5.7. **Seguimiento recomendado para pacientes con CCT-B invasivo**

CONDUCTA		**INTERVALO DE TIEMPO**			
		A los 3 meses	**1º-2º años**	**3º-5º años**	**> 5º AÑO**
PROPEDEUTICA	Evaluación clínica	+	4/4 meses	6/6 meses	Anual
	Radiografía de tórax	+	Anual	Anual	Anual
	US/TC de abdomen	+	6 / 6 meses	Anual	Anual
	Lavado uretral/citología oncótica	+	6 / 6 meses	Anual	Anual
	Cintilografía ósea	**	**	**	**
	Uretrocistoscopía	–	Anual	Anual	Anual

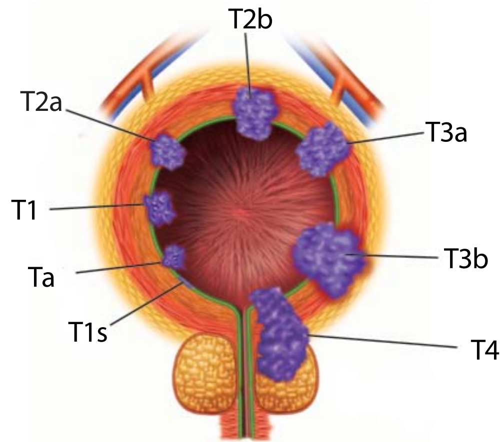
*Neovejiga ortotópica.

** Sin manifestaciones clínicas.

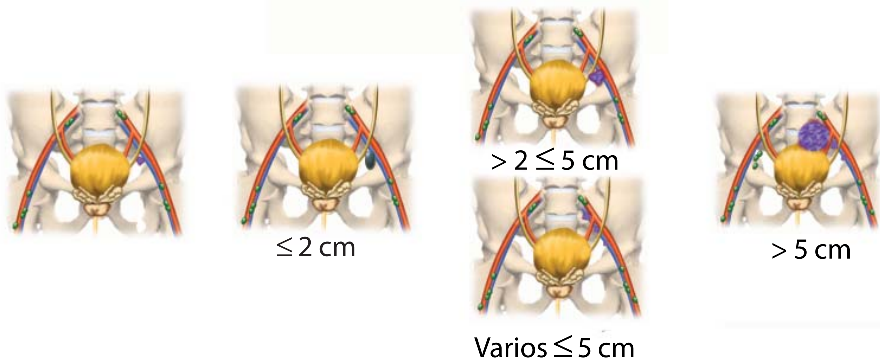
Carcinoma Urotelial de Vejiga

Sistema de clasificación TNM 2002

T

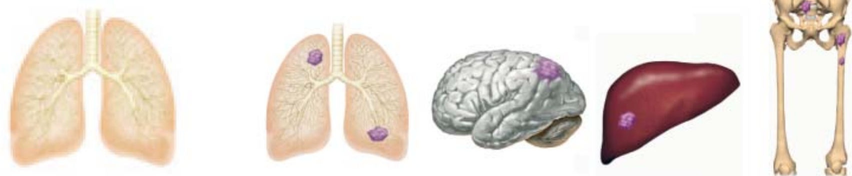


N



N0 N1 N2 N3

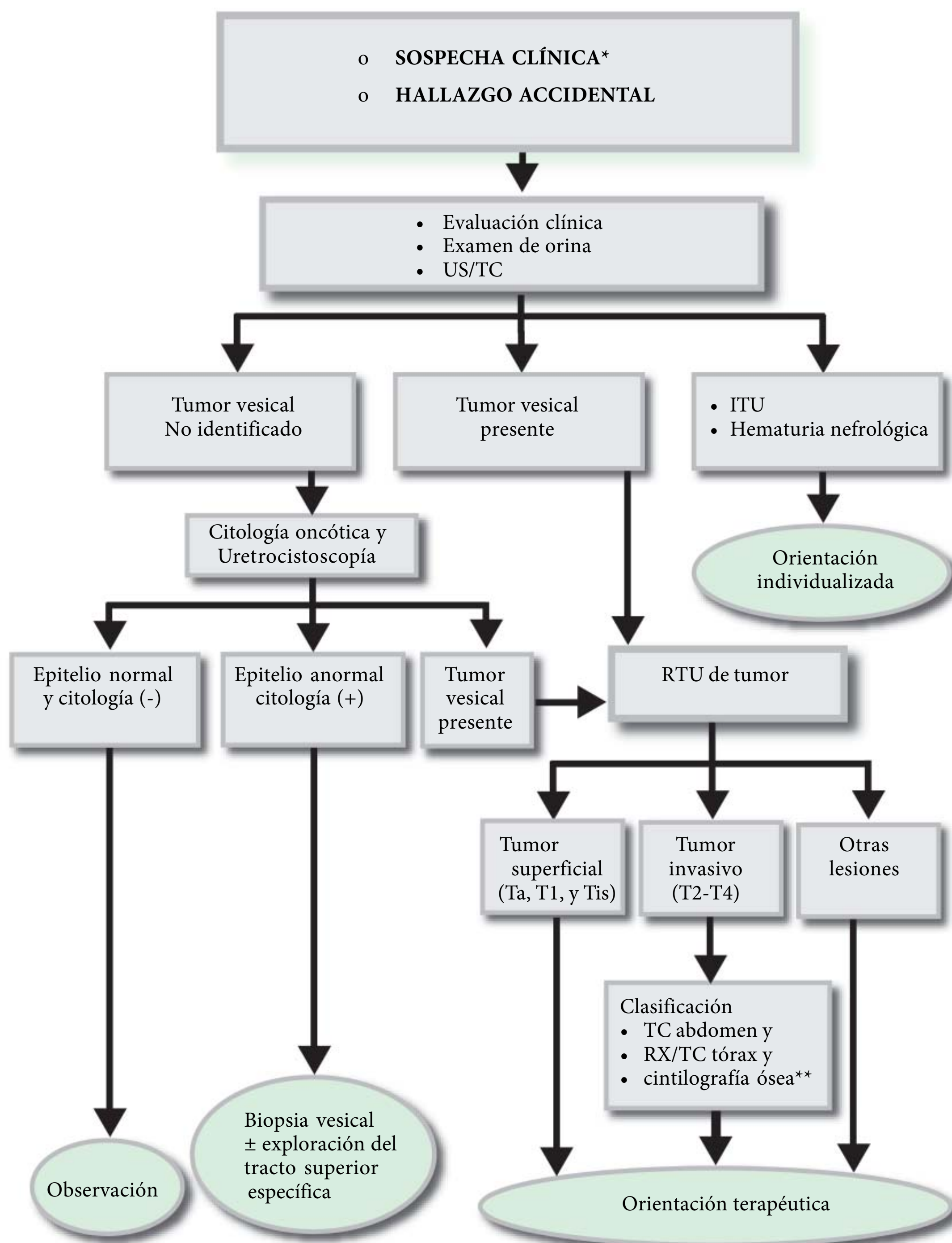
M



M0 M1

Algoritmo I

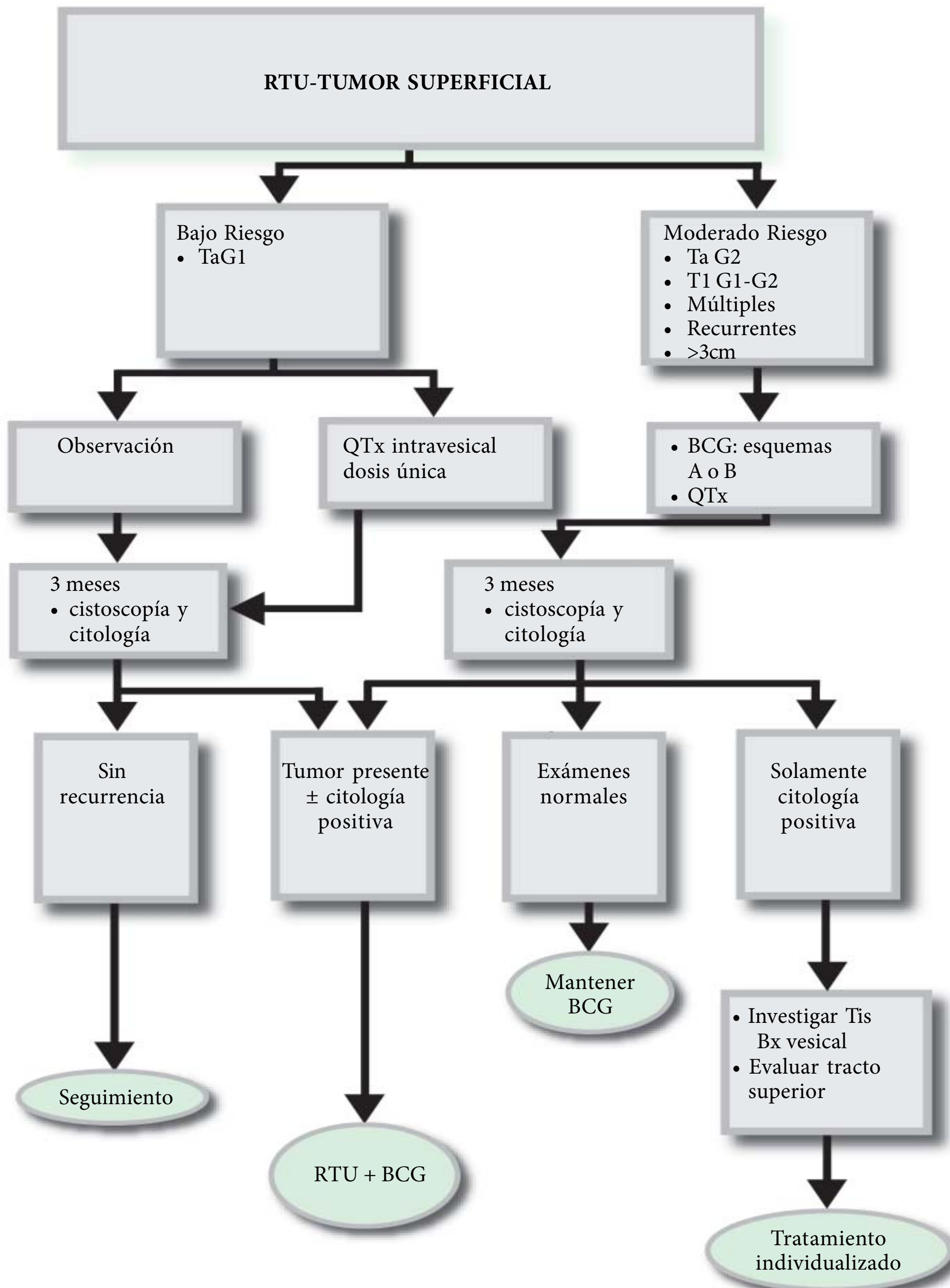
CARCINOMA UROTELIAL DE VEJIGA **DIAGNÓSTICO**

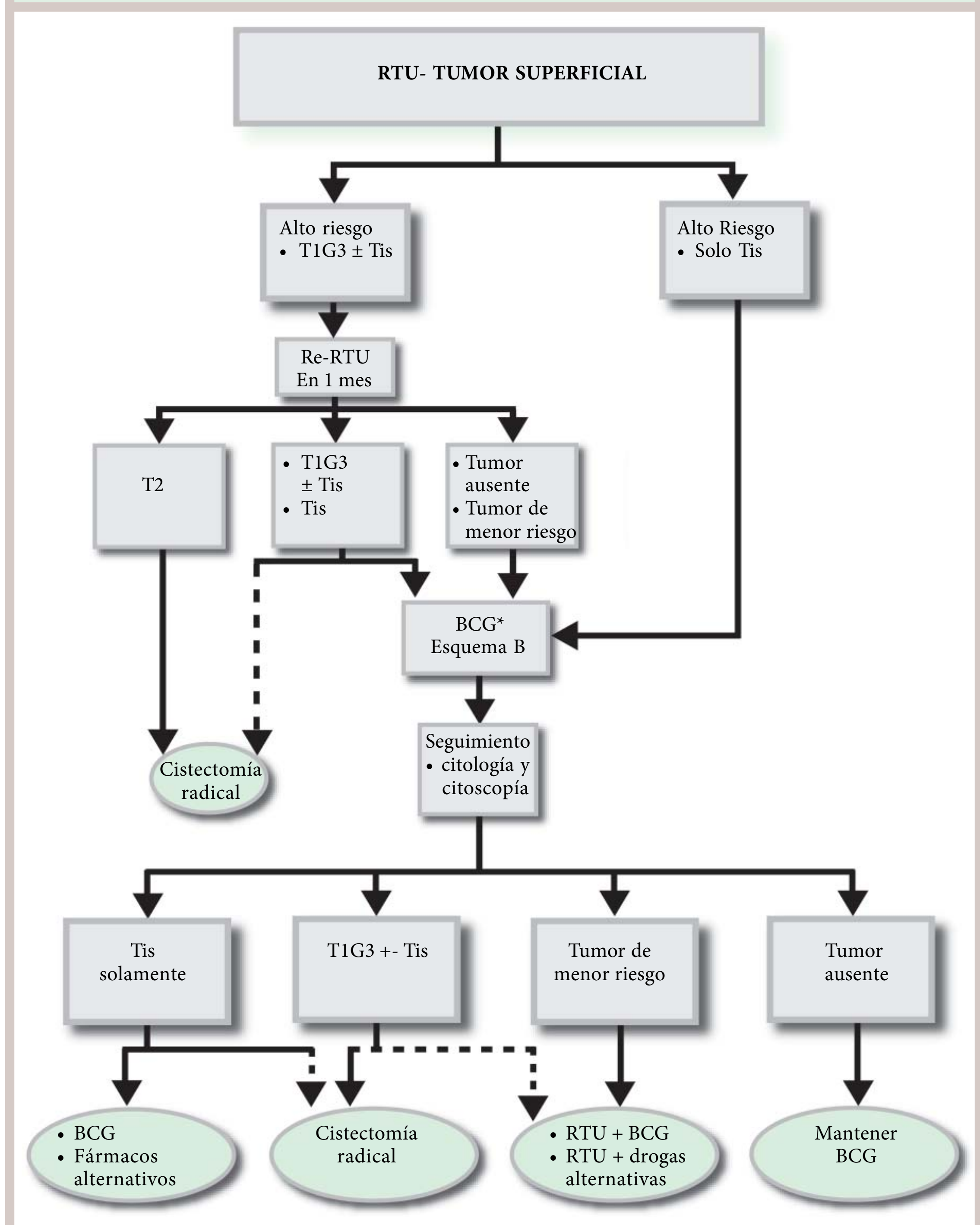


* Hematuria y/o síntomas irritativos urinarios.
** Sin dolor óseo.

Algoritmo II

CARCINOMA UROTELIAL DE VEJIGA **TUMOR SUPERFICIAL Ta Y T1 TRATAMIENTO**

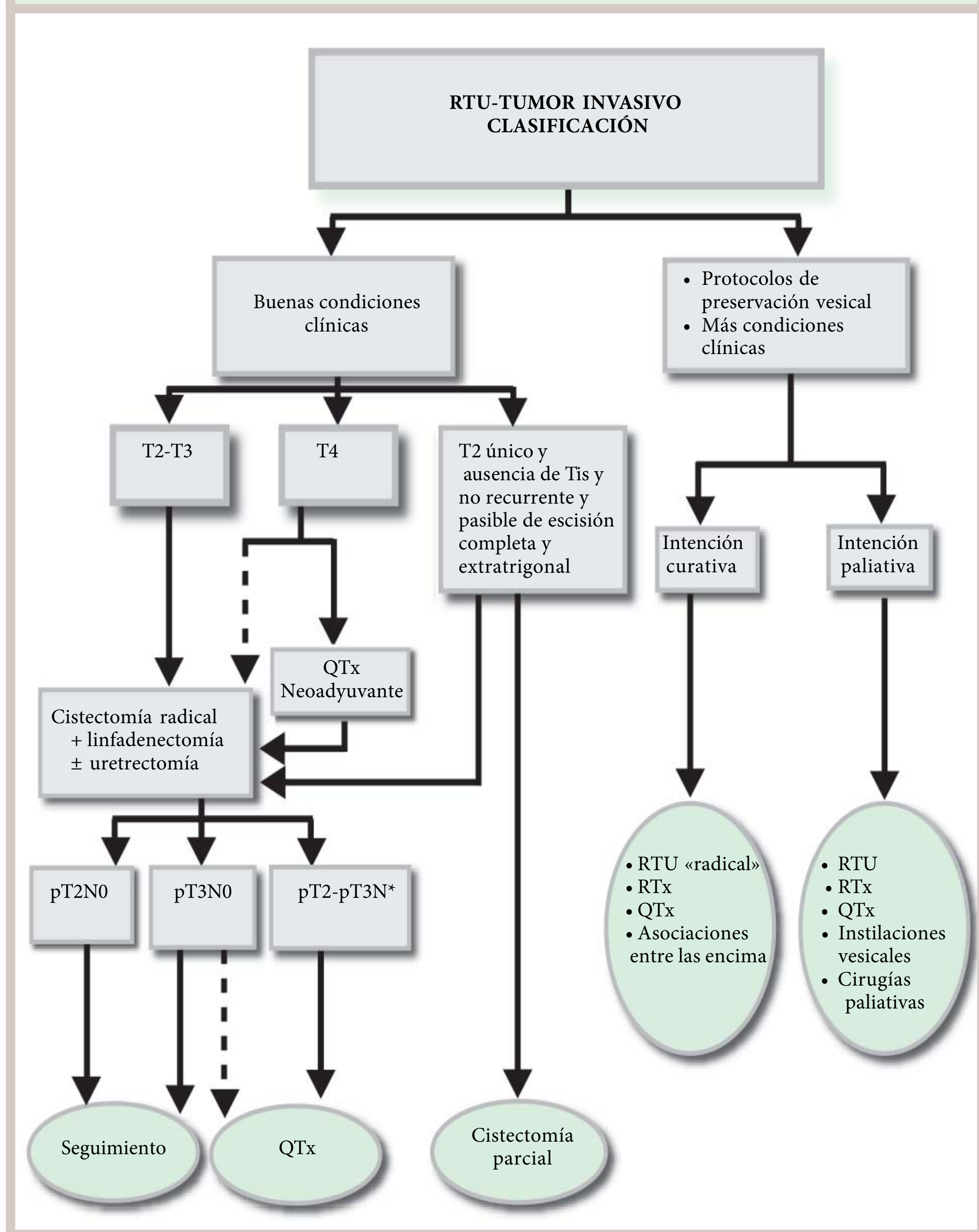




* Vieja tabla 5.4

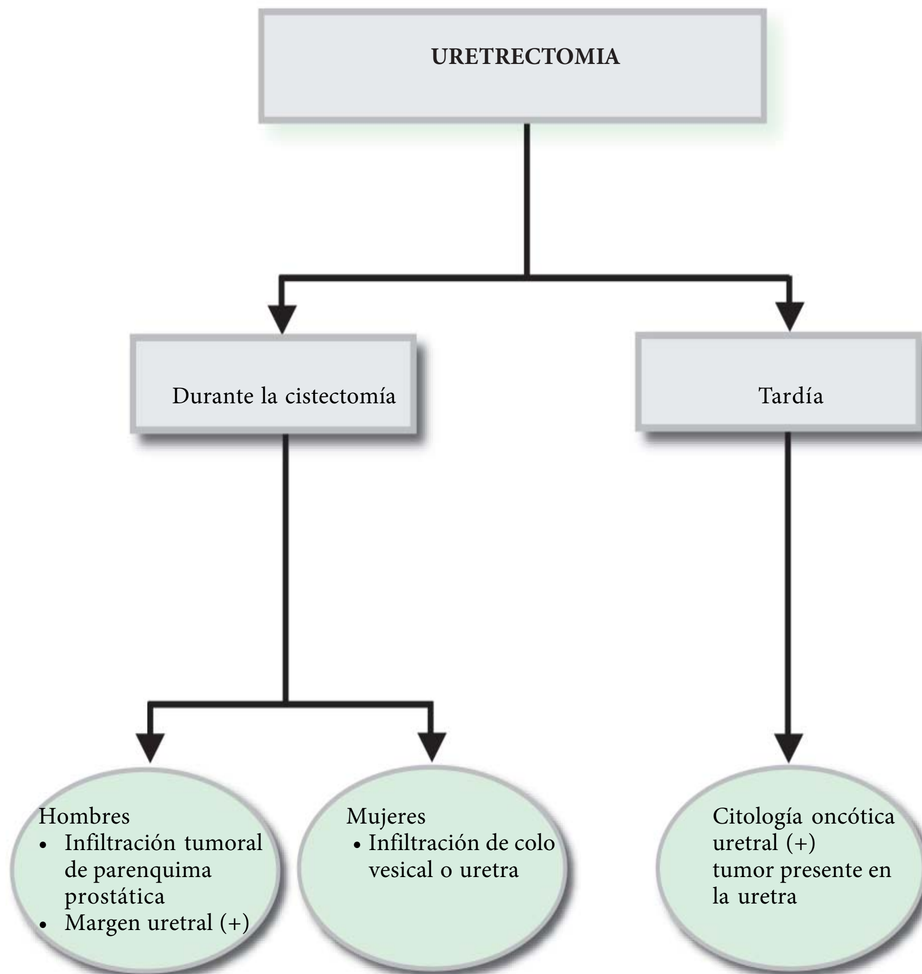
Algoritmo IV

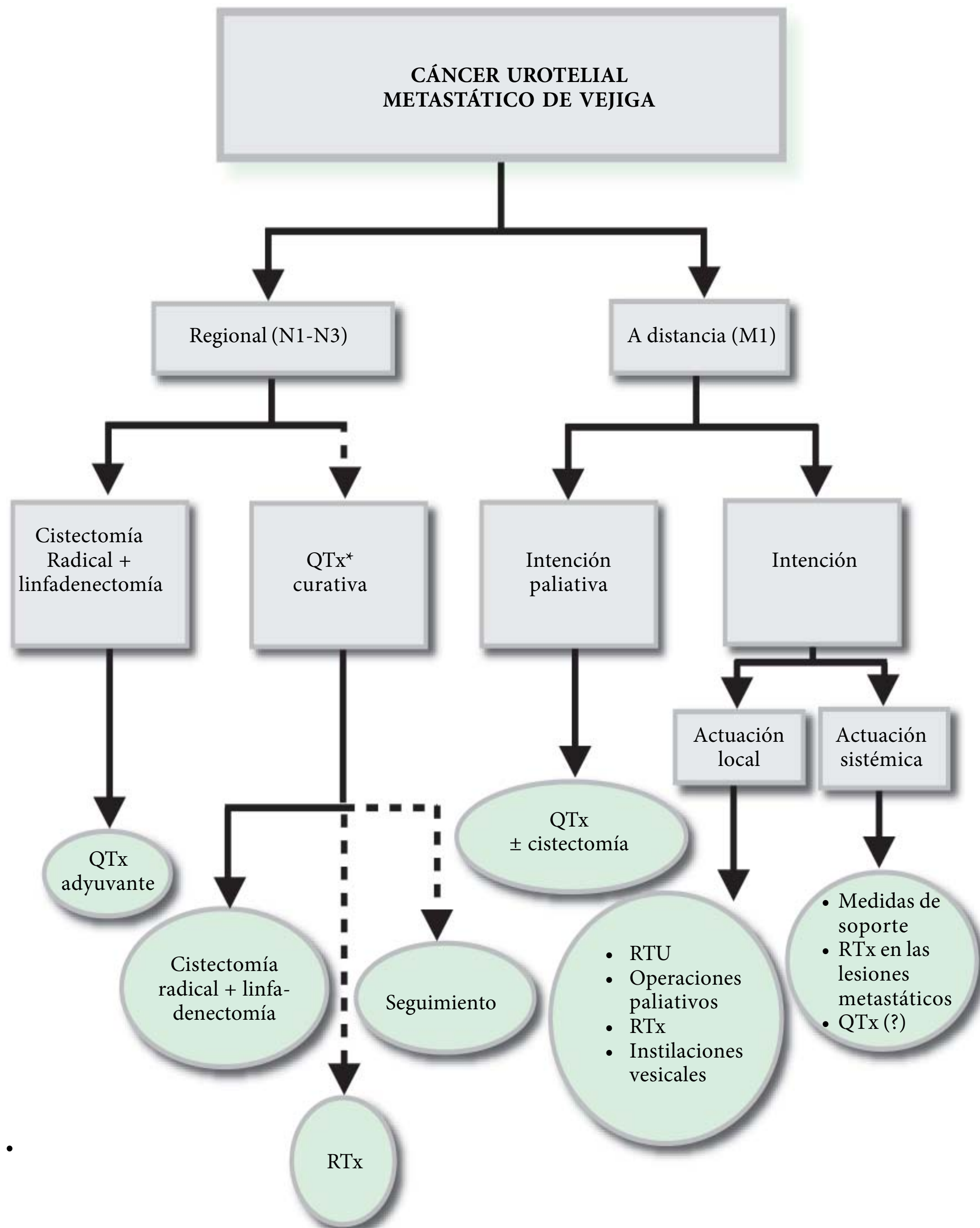
CARCINOMA UROTELIAL DE VEJIGA **TUMOR SUPERFICIAL T2 -T4 TRATAMIENTO**



Algoritmo V

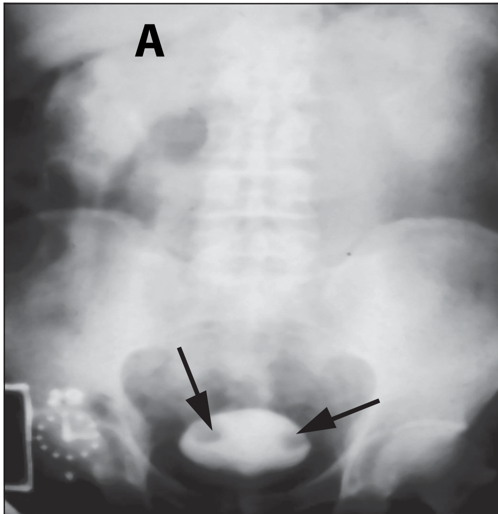
CARCINOMA UROTELIAL DE VEJIGA **INDICACIÓN DE URETRECTOMÍA TRATAMIENTO**





*Quimioterapia de primera línea: gencitabina + cisplatina

IMÁGENES ILUSTRATIVAS



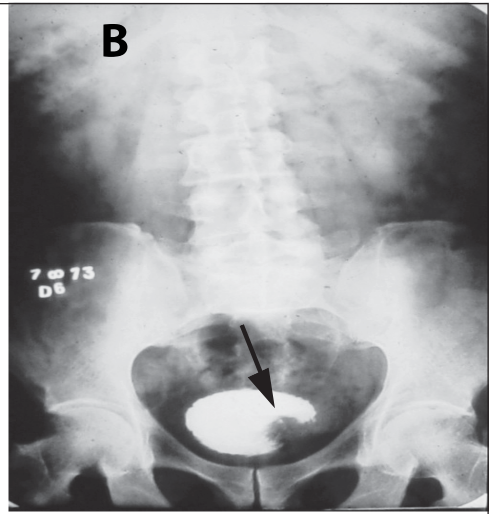


Imagen 5.1
Urografía escretora. Las flechas demuestran fallas de llenado intravesical.
A: Tumores superficiales. **B:** Tumor invasivo.

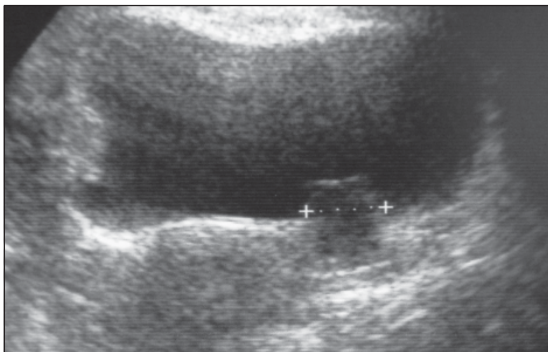


Imagen 5.2
Ultra sonido de vejiga con tumor papilar superficial, de base estrecha. El resultado después de la resección endoscópica demostró ser un carcinoma papilifero TaG1.

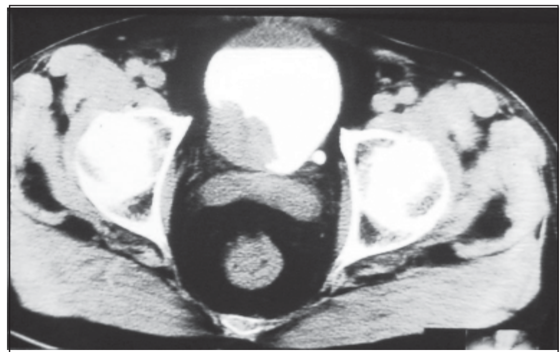


Imagen 5.3
Tomografía computada de un tumor invasivo de vejiga. Presencia de masa sólida con comprometimiento extravesical y obstrucción del uréter derecho (flecha).

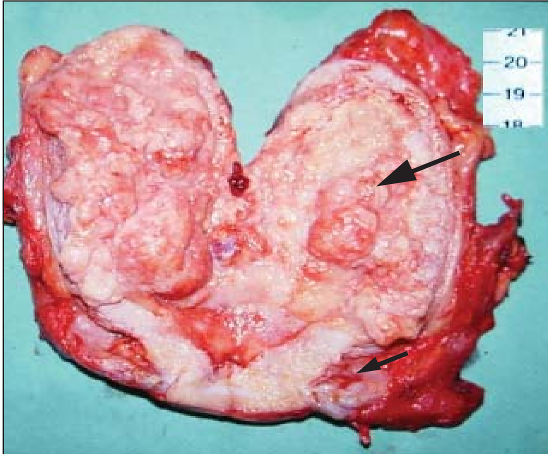


Imagen 5.4.
Cistectomía radical. El tumor compromete toda la vejiga, incluyendo a la base de la próstata (flecha mayor). Las vesículas seminales son normales (flecha menor).

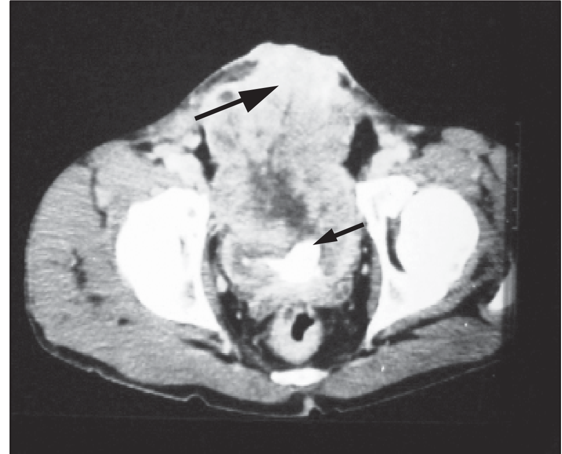


Imagen 5.5.
Tomografía computarizada de la pelvis. La flecha mayor demuestra tumor de la vejiga sólido, invasivo, heterogéneo, con compromiso de la pared abdominal anterior. La flecha menor indica la luz vesical remanente

Referencias bibliográficas

1. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of worldwide mortality from 25 cancers in 1990. lnt J Cancer. 1999;83:18-29.

2. Pompeo ACL, Fonseca CEC, Wroclawski ER, Carrerette FB, Bretas FFH, Snitcovsky I, Coelho JMC, Fonseca Filho LL, Sadi MV, Berger M, Monti PR, Glina S, Ferreira U, Ortiz V, Matheus WE. Câncer de Bexiga. In: Koff WJ, Pompeo ACL, Damião R, Carrerette FB, editores. Diretrizes em Uro-Oncologia. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Urologia; 2005. p. 59-87.

3. Lamm LD. Bladder cancer: twenty years of progress and the challenges that remain. Cancer J Clin. 1998;48:263-8.

4. Huncharek M, Kupelnick B. Personal use of hair dyes and the risk of bladder cancer: results of a meta-analysis. Public Health Rep. 2005;120(1):31-8.

5. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom PU. Stockle M, Stemberg C. European Association of Urology (EAU) Working Group on Oncological Urology. Guidelines on bladder cancer. Eur Urol. 2002;41(2):105-12.

6. Smith JA Jr, Labasky RF, Cockett AT, Fracchia JA, Montie JE, Rowland RG. Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and Tis). The American Urological Association. J Urol. 1999;162(5):1697-701.

7. Tobias-Machado M, Simardi, LH. Tumores epiteliais malignos da bexiga In: Wroclawski ER, Sampaio FJB. editores. Guia Prático de Uropatologia. Int Braz Urol. 2003;29 (Suppl):16-26.

8. Mostofi FK, Sobifi LH, Torloni H. Histologic typing of urinary bladder tumours. International Classification of Tumours 19. Geneva: WHO; 1973.

9. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/ International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. Am J Surg Pathol. 1998;22(12):1435-48.

10. Wroclawski E, Lucon AM. Quando pensar em tumor vesical? In: Wroclawski ER, Bendhack DA, Damião R, Ortiz V, editores. Guia Prático de Urologia. São Paulo: Segmento, 2003, p.379-80.

11. Lapham RL, Grignon D, Ro Jy. Pathologic prognostic parameters in bladder urothelial biopsy, transurethral resection, and cystectomy specimens. Semin Diagn Pathol. 1997;14(2):109-22.

12. Kataja VV, Pavlidis N; ESMO Guidelines Task Force. ESMO Minimum Clinical Rec-ommendations for diagnosis, treatment and follow-up of invasive bladder cancer. Ann Oncol. 2005;16(Suppl1):43-4.

13. Carmack AJ, Soloway MS. The diagnosis and staging of bladder cancer: from RBCs to TURs. Urology. 2006;67(3 Suppl1):3-8.

14. Jaume S, Ferrant M, Macq B, Hoyte L, Fielding JR, Schreyer A, Kikinis R, Warfield SK. Tumor detection in the bladder wall with a measurement of abnormal thickness in CT scans. IEEE Trans Biomed Eng. 2003;50(3):383-90.

15. Beer A, Saar B, Zantl N, Link TM, Roggel R, Hwang SL, Schwaibold H, Rummeny EJ. MR cystography for bladder tumor detection. Eur Radiol. 2004;14(12):2311-9.

16. Consensus conference. Magnetic resonance imaging. JAMA. 1988;259 (14):2132-8.

17. Kenworthy P, Tanguay S, Dinney CP. The risk of upper tract recurrence following cystectomy in patients with transitional cell carcinoma involving the distal ureter. J Urol. 1996;155(2):501-3.

18. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Dumont R, Casa nova JL, Calabuig C. Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ: its impact on management. Urology. 1997;49:347-352.

19. Marshall VF. The relationship of the preoperative estimate to the pathologic demonstration of the extent of vesical neoplasms. J Urol. 1952;68(4):714-723.

20. Skinner DG. Current state of classification and staging of bladder cancer. Cancer Res. 1977;37(8 Pt 2):2838-42.

21. Urinary bladder. In: American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002; pp. 335-340.

22. Epstein JI. The new World Health Organization/International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP) classification for TA, T1 bladder tumors: is it an improvement? Crit Rev Oncol Hematol. 2003;47(2):83-9.

23. Kurth KH, Bonfioux C, Sylvester R, and members of EORTC Genitourinary Group. Treatment of superficial bladder tumors: achievements and needs. Eur Urol. 2000;37(SuppI3):1-9.

24. Soloway MS, Soger M. The approach to high-grade transitional cell carcinoma in Ta, Cis and T1 stages. In: Progress and controversies in Oncological Urology VI. Rotterdam: Parthenon Publishing Group Ltd, 2001;p.265-70.

25. Herr HW. Surgical factors in the treatment of superficial and invasive bladder cancer. Urol Clin North Am. 2005;32(2):157-64.

26. 26. Solsona E, Iborra I, Ricos M, et al. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long term follow-up. J Urol. 1999;161:1120-3.

27. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. J Urol. 2004;171(6 Pt 1):2186-90.

28. Lamm DL, Bluemenstein BA, Crisman JD, et al. Maintenance BCG immunotherapy for recurrent Ta, T1 and cis transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized SWOG Study. J Urol. 2000;163(4):1124-9.

29. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K. Bacillus Calmette-Guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol. 2005;174(1):86-91.

30. de Reijke TM, Kurth KH, Sylvester RJ, Hall RR, Brausi M, van de Beek K, Landsoght KE, Carpentier P; European Organization for the Research and Treatment of Cancer-Genito-Urinary Group. Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for primary, secondary or concurrent carcinoma in situ of the bladder: results of a European Organization for the Research and Treatment of Cancer - Genito-Urinary Group Phase III Trial (30906). J Urol. 2005;173(2):405-9.

31. Montie JE. The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. A metaanalytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette-Guerin immunotherapy. J Urol. 2005;174(5):1783-4.

32. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. Urology. 2006;67(6): 1216-23.

33. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynastofi H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. BJU Int. 2004;93(4):485-90.

34. Lam JS, Benson MC, O'Donnell MA, Sawczuk A, Gavazzi A, Wechsler MH, Sawczuk IS. Bacillus Calmete-Guerin plus interferon-alpha2B intravesical therapy maintains an extended treatment plan for superficial bladder cancer with minimal toxicity. Urol Oncol. 2003;21(5):354-60.

35. Gontero P, Casetta G, Maso G, Sogni F, Pretti G, Zitella A, et al. Phase II study to investigate the ablative efficacy of intravesical administration of gemcitabine in intermediate-risk superficial bladder cancer (SBC). Eur Urol. 2004;46(3):339-43.

36. Pompeo ACL. Carcinoma in situ. In: Wroclawski ER, Bendhack DA, Damião R, Ortiz V, editores. Guia Prático de Urologia. São Paulo: Segmento, 2003. p.389-90.

37. Witjes JA. Bladder carcinoma in situ in 2003: state of the art. Review. Eur Urol. 2004;45(2):142-6.

38. Montie JE, Bahnson, RB, Cohen, SM, Mario A. Eisenberger MA e NCCN Bladder Can cer Panel Members - National Comprehensive. Cancer Network NCCN. Bladder cancer. In: http://www.nccn.org/professionals/default.asp versão 1.2005;03/04/05.

39. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. J Urol. 1999;162(1):74-6.

40. Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F, Ozen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. J Urol. 2006;175(5):1641-4.

41. Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova J, Almenar S. The optimum timing of radical cystectomy for patients with recurrent high-risk superficial bladder tumour. BJU Int. 2004;94(9):1258-62.

42. Novara G, Ficarra V, Alrabi N, Dalpiaz O, Martignoni G, Galfano A, et al. Prognostic factors in a recent series of patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. Urol Int. 2005;75(1):10-6.

43. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol. 2001;19(3):666-75.

44. Gschwend JE, Dahm P, Fair WR. Disease specific survival as endpoint of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy. Eur Urol. 2002;41(4):440-8.

45. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, Natale RB, deVere White R, Sarosdy MF, et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. J Clin Oncol. 2004;22(14):2781-9.

46. Stenzl A, Draxl H, Posch B, Colleselli K, Falk M, Bartsch G. The risk of urethral tumors in female bladder cancer: can the urethra be used for orthotopic reconstruction of the lower urinary tract? J Urol. 1995;153(3 Pt 2):950-5.

47. Stein JP, Esrig D, Freeman JA, Grossfeld GD, Ginsberg DA, Cote RJ, Groshen S, Boyd SD, Lieskovsky G, Skinner DG. Prospective pathologic analysis of female cystectomy specimens: risk factors for orthotopic diversion in women. Urology. 1998;51(6):951-5.

48. 48. Stöckle M, Gökcebay E, Riedmiller H, Hohenfellner R. Urethral tumor recurrences after radical cystoprostatectomy: the case for primary cystoprostato-urethrectomy? J Urol. 1990;143:41-43.

49. Clark PE, Craig-Hall M. Contemporary management of the urethra in patients after radical cystectomy for bladder cancer. Urol Clin N Am. 2005;32:199-206.

50. Vallancien G, Abou El Fettouh H, Cathelineau X, Baumert H, Fromont G, Guillonneau B. Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience. J Urol. 2002;168(6):2413-7.

51. Meinhardt W, Horenblas S. Sexuality preserving cystectomy and neobladder (SPCN): functional results of a neobladder anastomosed to the prostate. Eur Urol. 2003;43(6):646-50.

52. Hautmann RE, Stein JP. Neobladder with prostatic capsule and seminal-sparing cystectomy for bladder cancer: a step in the wrong direction. Urol Clin N Am. 2005;32:177-85.

53. Knap MM, Lundbeck F, Overgaard J. The role of pelvic lymph node dissection as a predictive and prognostic factor in bladder cancer. Eur J Cancer. 2003;39(5):604-13.

54. Sandersofi KM, Stein JP, Skinner DG. The evolving role of pelvic lymphadenectomy in the treatment of bladder cancer. Urol Oncol. 2004;22(3):205-11.

55. Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. J Clin Oncol. 2005;23(10):2358-65.

56. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, deVere White RW, Sarosdy MF, Wood DP Jr, Raghavan D, Crawford ED. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med. 2003;28;349(9):859-66.

57. Winquist E, Kirchner TS, Sega I R, Chin J, Lukka H. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. J Urol. 2004;171(2 Pt 1):561-9.

58. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol. 2005;48(2):202-5.

59. Advanced Bladder Cancer Overview Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2005;18(2):CD005246.

60. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, Tannock IF, Zee B, Carson J, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol. 1996;14(11):2901-7.

61. Widmark A, Flodgren P, Damber JE, Hellsten S, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. Acta Oncol. 2003;42 (5-6):567-81.

62. Rodei C, Weiss C, Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. J Clin Oncol. 2006;24(35):5536-44.

63. Efstathiou JA, Zietman AL, Kaufman DS, Heney NM, Coen JJ Shipley WU. Bladdersparing approaches to invasive disease. World J Urol. 2006;24(5):517-29.

64. Lodde M, Palermo S, Comploj E, Signorello D, Mian C, Lusuardi L, Longhi E, Zanon P, Mian M, Pycha A. Four years experience in bladder preserving management for muscle invasive bladder cancer. Eur Urol. 2005;47(6):773-8.

65. Kassouf W, Swanson D, Kamat AM, Leibovici D, Siefker-Radtke A, Munsell MF, Grossman HB, Dinney CP. Partial cystectomy for muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary review of the M. D. Anderson Cancer Center experience. J Urol. 2006;175(6):2058-62.

66. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer (individual patient data). Cochrane Database Syst Rev. 2006; 19;(2):CD006018.

67. Lehmann J, Franzaring L, Thuroff J, Wellek S, Stockle M. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. BJU Int. 2006;97(1):42-7.

68. Ruggeri EM, Giannarelli D, Bria E, Carlini P, Felici A, Nelli F, Gallucci M, Cognetti F, Pollera CE. Adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder carcinoma: a pooled analysis from phase III studies. Cancer. 2006;106(4):783-8.

69. Stockle M, WelIek S, Meyenburg W, Voges GE, Fischer U, Gertenbach U, Thüroff JW, Huber C, Hohenfellner R. Radical cystectomy with or without adjuvant polychemotherapy for non-organ-confined transitional cell carcinoma of the urinary bladder: prognostic impact of lymph node involvement. Urology. 1996;48:868-875.

70. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Zimmermann A, Arning M. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol. 2005;23(21):4602-8.

71. Millikan R, Hall SJ. New possibilities in systemic treatment for metastatic bladder cancer. In: Droller MJ, editor. Bladder Cancer. Current diagnosis and treatment. New Jersey: Humana Press Inc, 2001. p. 393-413.

72. Inoue K, Slaton JW, Karashima T, Yoshikawa C, Shuin T, Sweeney P, et al. The prognostic value of angiogenesis factor expression for predicting recurrence

and metastasis of bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy. Clin Cancer Res. 2000;6(12):4866-73.

73. Garcia dei Muro X, Condom E, Vigues F, Castellsague X, Figueras A, Munoz J, Sola J, Soler T, Capella G, Germa Jr. p53 and p21 expression levels predict organ preservation and survival in invasive bladder carcinoma treated with a combined-modality approach. Cancer. 2004;100(9):1859-67.

74. Malats N, Bustos A, Nascimento CM, Fernandez F, Rivas M, Puente D, Kogevinas M, Real FX. p53 as a prognostic marker for bladder cancer: a meta-analysis and review. Lancet Oncol. 2005;6(9):678-86.

75. Aveyard P, Adab P, Cheng KK, Wallace DM, Hey K, Murphy ME. Does smoking status influence the prognosis of bladder cancer? A systematic review. BJU Int. 2002;90(3):228-39.

76. Zeegers MP, KelIen E, Buntinx F, van den Brandt PA. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. World J Urol. 2004;21(6):392-401.

77. Coulter ID, Hardy ML, Morton SC, Hilton LG, Tu W, Valentine D, Shekelle PG. Antioxidants vitamin C and vitamin E for the prevention and treatment of cancer. J Gen Intern Med. 2006;21(7):735-44.

78. Steinmaus CM, Nunez S, Smith AH. Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables. Am J Epidemiol. 2000;151 (7):693-702.

79. Bochner BH, Montie JE, Lee CT. Follow-up strategies and management of recurrence in urologic oncology bladder cancer: invasive bladder cancer. Urol Clin North Am. 2003;30(4): 777-89.

80. Irani J, Lebret T, Theodore C, Davin JL; Comite de Cancerologie de l'Association Fran çaise d'Urologie. Follow-up of urothelial tumours. Guidelines of the Comite de Cancerologie de l'Association Francaise d'Urologie. Prog Urol. 2005;15(4):581-6.

81. van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. Eur Urol. 2005;47(6):736-48.

82. Ratliff TL. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. J Urol. 2005;174(5):2065-6.



Capítulo 6

Reconstrucción del Tracto Urinario post Cistectomía Radical

Antonio Carlos Lima Pompeo • Eric Roger Wroclawski • Márcus Vinicius Sadi

Introducción

La elección de la forma ideal de reconstrucción del tracto urinario tras cistectomía radical requiere el examen de las condiciones relativas al paciente, del tumor y los aspectos médico-hospitalarios, teniendo en cuenta que este debe imitar, a ser posible, el tracto urinario normal. *Figura 6.1*

Los aspectos básicos considerados en la toma de estos reservorios son:[1,2]

- capacidad para almacenar y vaciar la orina;
- ser un reservorio de baja presión;
- no causar un perjuicio al tracto urinario superior;
- no interferir con el equilibrio de líquidos y electrolitos;
- mantener la imagen corporal.

A pesar de los importantes avances en la técnica quirúrgica, hasta la fecha no ha habido ningún tipo de reconstrucción que se centre por completo en todos estos aspectos.[3-5]

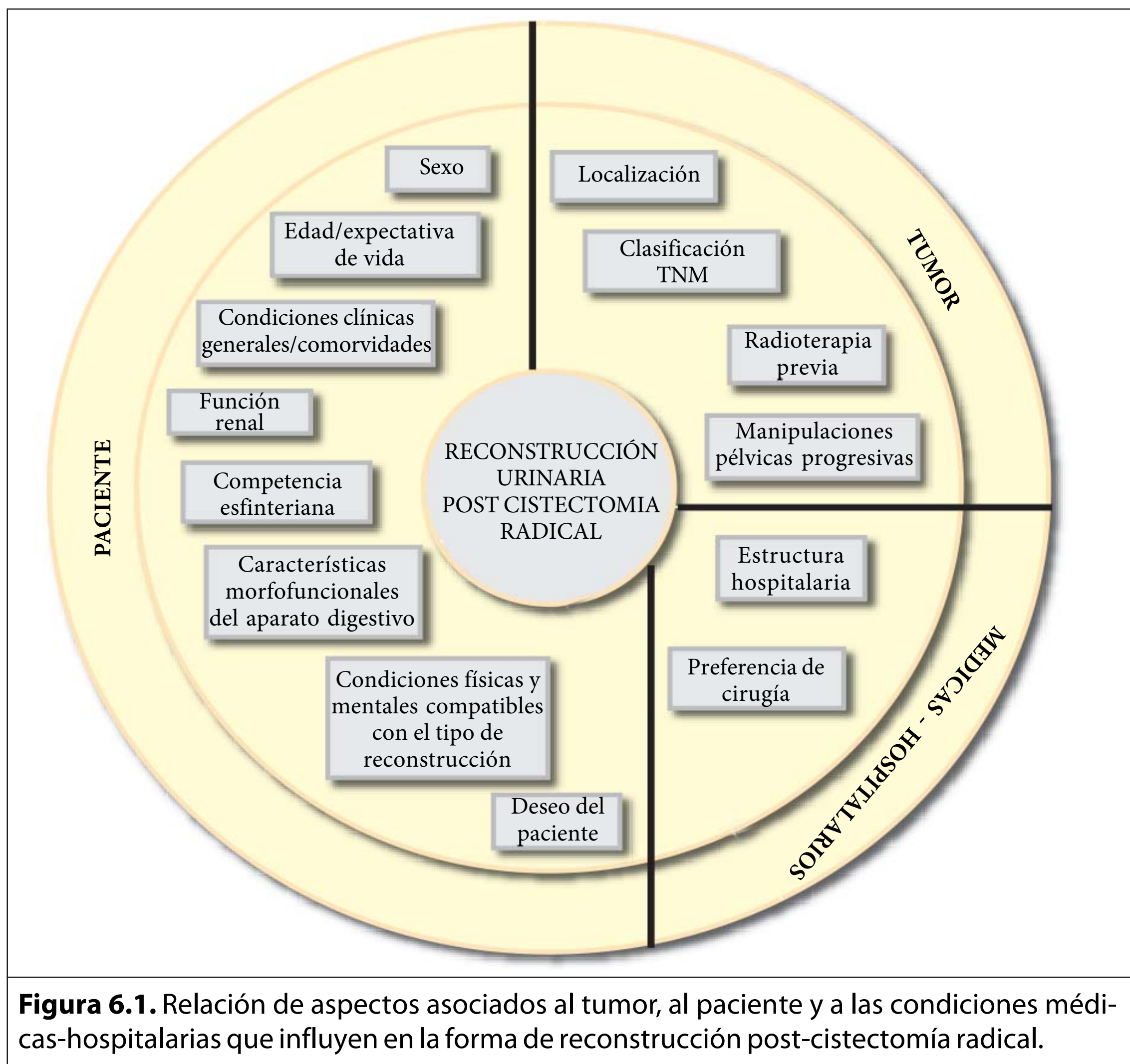


Figura 6.1. Relación de aspectos asociados al tumor, al paciente y a las condiciones médicas-hospitalarias que influyen en la forma de reconstrucción post-cistectomía radical.

Técnicas alternativas

Las opciones más utilizadas para reconstruir el aparato urinario tras cistectomía radical son:

- sustitución vesical ortotópica;
- derivaciones externas de incontinencia;
- derivaciones externas continentes;
- derivaciones internas.

Cada una de estas tienen indicaciones y empleo sobre la base de varios criterios, incluyendo los deseos del paciente. **Algoritmo I**

Reemplazo de vejiga ortotópica

Buena parte de los pacientes, hombres y mujeres, necesitan la reconstrucción urinaria subsiguiente a la retirada de la vejiga sea por un cáncer y sometida a la confección de neovejiga ortotópica.[3,6,7]
Son necesarias diversas condiciones para la indicación de este procedimiento. *Tabla 6.1*

Tabla 6.1. **Condiciones necesarias para la indicación de las sustituciones vesicales ortotopédicas.**[3-6]

- Dolencia clínicamente localizada
- Adecuada función renal (creatinina por debajo de 2.5 mg/dl)
- Ausencia de cáncer en la uretra prostática, en la mujer, ausencia de cáncer en el coto vesical o la uretra
- Condición clínica satisfactoria
- Condición física y mental suficiente para adaptarse a una derivación continente (y la posible necesidad de autocateterismo Vatsalva)
- Normatividad de segmento intestinal a ser utilizado así como las características morfofuncionales del intestino remanente
- Competencia esfinteriana urinaria

En la discusión con el paciente preoperatorio, debe informársele de la posibilidad de la incontinencia urinaria, el riesgo de mojar la cama con frecuencia o la necesidad de despertar a la noche para vaciar la neovejiga y en el caso de recurrencia uretral la necesidad de transformar en otro tipo de derivación. También debe avisarle de la posibilidad de retención urinaria o vaciamiento vesical incompleto que requieren cateterismo intermitente.[7-10]
El segmento ileal se presta bien a todo tipo de derivados de sustitución o de la vejiga por su excelente movilidad y la capacidad de adaptación.[10,11] En general, la resección de 40 a 50 cm del íleon no produce alteración metabólica significativa y permite a la vez obtener un depósito de 500 ml de capacidad y baja presión, que se asocia con un buen nivel de la continencia y el intervalo entre micciones.[3,7,12,13] El segmento ileal también tiene la ventaja de secretar menos mucosidad, en comparación con el intestino grueso.[14,15] El uso de mecanismo antirreflujo ureteroileal no es esencial y se asocia, en cambio, a incidencia de obstruc-

ción.[16] En la actualidad, el procedimiento de elección se basa en los principios de las técnicas de Studer y Hautmann, que favorecen la construcción del reservorio ileal.[17-20] *Figura 6.2*

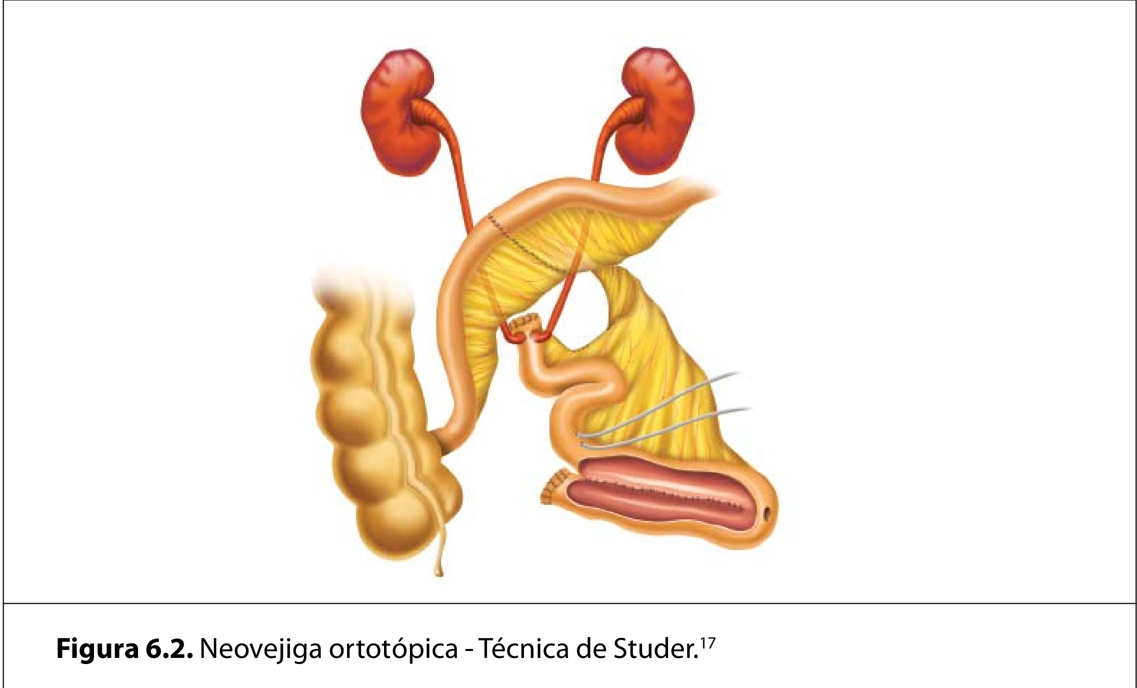


Figura 6.2. Neovejiga ortotópica - Técnica de Studer.[17]

Derivaciones externas para incontinentes

En función de la sencillez de su realización y un menor índice de complicaciones, estos procedimientos son muy utilizados hoy en día.

Ureterostomía cutánea

Consiste en la exteriorización de la porción distal del uréter en la piel, y sus principales ventajas son la sencillez de esta técnica y la inexistencia de anastomosis. Su principal inconveniente es la alta incidencia de la estenosis del estómago por el pequeño calibre del uréter. Este es un procedimiento excepcional, a menos que haya condiciones importantes de dilatación uretral o que las condiciones clínicas no permitan procedimientos de mayor envergadura.

Conducto Ileal

Por tratarse de un conducto isoperistáltico, y no de reservorio, acarrea un pequeño desequilibrio hidroelectrolítico. *Figura 6.3*

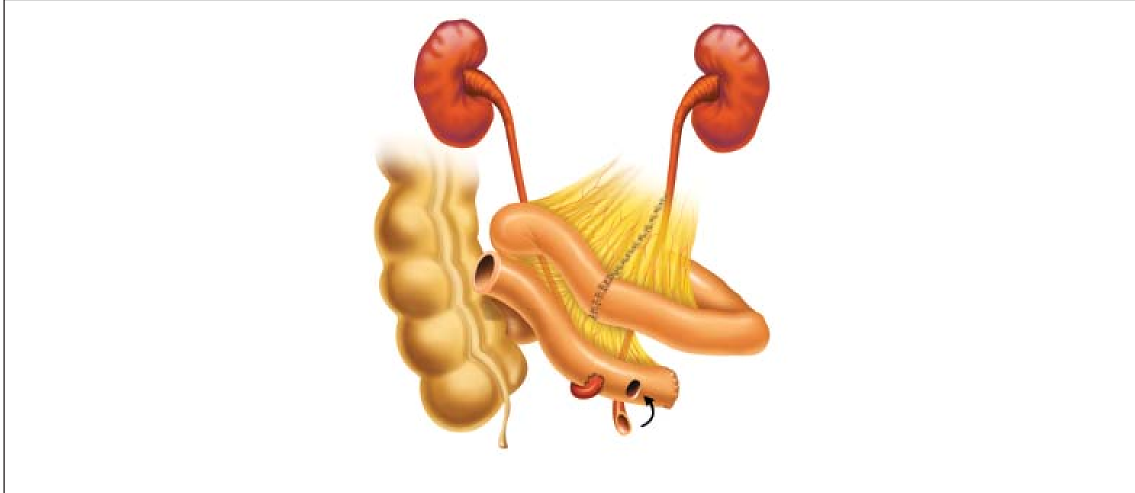


Figura 6.3. Conducto ileal. Operación de Bricker.

Las complicaciones precoces son graves, aunque poco frecuentes. Incluye fístulas urinarias, entéricas y obstrucciones intestinales y uretrales. Por otro lado, las complicaciones tardías son más comunes. Dentro de ellas, se destacan la estenosis de estómago, los cálculos uretrales, hernias peritoneal, litiasis urinaria y pielonefritis, que puede afectar la función renal. Alternativamente, puede ser utilizado el colon transverso en pacientes con antecedentes de cirugía pélvica previa o radioterapia.[21,22]

Derivaciones externas continentes

Los pacientes elegibles para este tipo de reconstrucción urinaria, básicamente, siguen los mismos criterios que los que tienen indicaciones de sustitución vesical ortotópica, pero cuya confección está contraindicada por la invasión de la próstata neoplásicas / uretra en los hombres o cuello de la vejiga / uretra en la mujer, por la incompetencia del esfínter o lesiones graves uretrales.[23-25]

Los pacientes no deben presentar dolencias neurológicas o psiquiátricas que impidan realizar cateterismo intermitente. La reabsorción urinaria requiere la función del riñón y el hígado adecuadas.[26-28]
Estos depósitos se pueden construir con los distintos segmentos del tubo digestivo. Su presión interior debe ser inferior a 35 cm/H_20, porque los valores superiores pueden dar lugar a alteraciones de las funciones renal y/o incontinencia urinaria. La capacidad de estos depósitos deben promover intervalos de mínimos de cateterización cada cuatro horas.[23,24,26,27] *Figura 6.4*

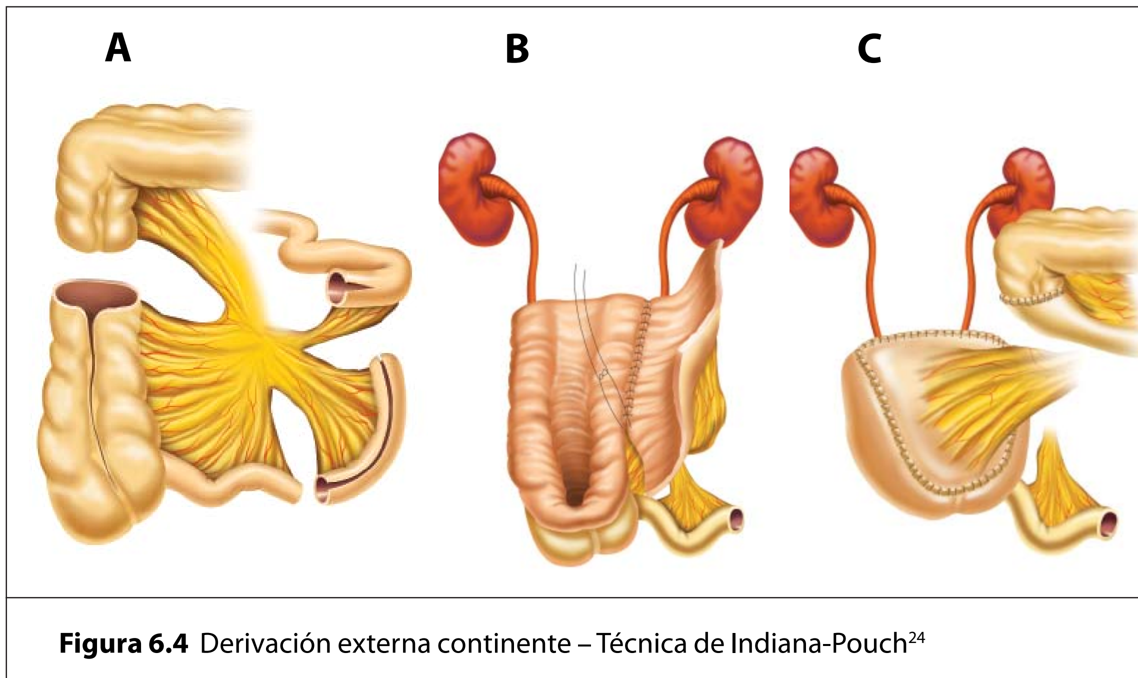


Figura 6.4 Derivación externa continente – Técnica de Indiana-Pouch[24]

Derivaciones Internas

Incluye las siguientes técnicas:

- ureterosigmoidostomía clásica
- ureterosigmoidostomía destubulizada - Mainz Pouch II

Tiene indicaciones superpuestas a derivaciones continentes externas. Está contraindicado en pacientes con enfermedad de colon, enfermedad hepática, radioterapia pélvica previa e insuficiencia del esfínter anal. Los pacientes con insuficiencia renal deben evitar esta derivación por un mayor riesgo de acidosis hipercloremica.[29,30] *Figura 6.5*

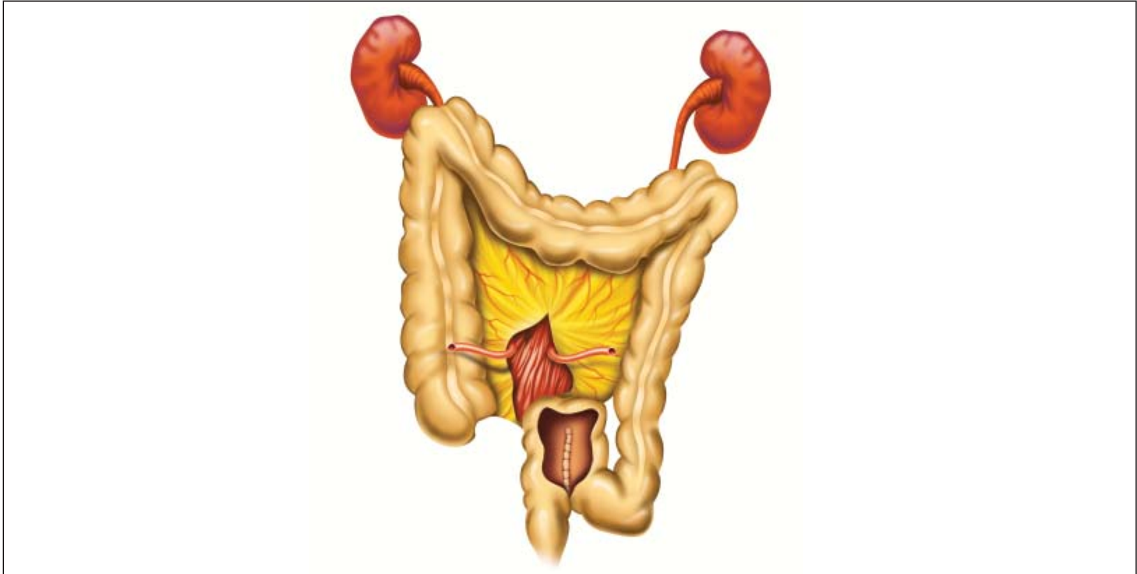


Figura 6.5. Ureterosigmoidostomía destubulizada – Técnica de Mainz-Pouch II.[29]

Complicaciones de la Reconstrucción del tracto urinario

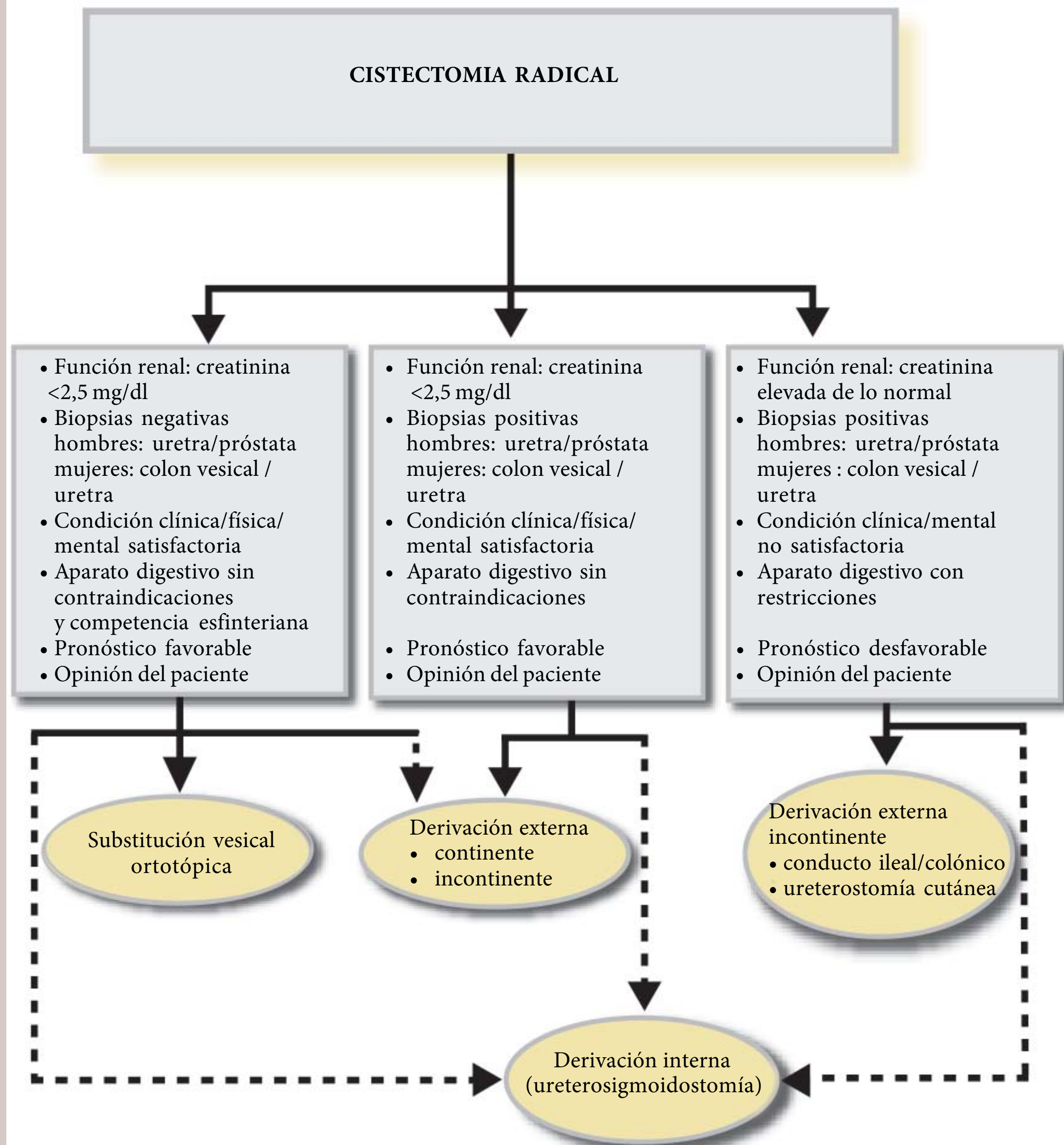
Las complicaciones quirúrgicas y clínicas inmediatas o tardías, son frecuentes y requieren cuidados específicos. **Algoritmo II**
De éstas, las alteraciones metabólicas son predecibles y prevenibles y deben ser corregidas cuando se presenten.[12,13,31] **Algoritmo III**
Las complicaciones quirúrgicas más frecuentes son las fístulas urinarias en sus diferentes localizaciones, las entéricas, a nivel de anastomosis intestinal tanto local de los reimplantes como en el estómago y del propio conducto.[32-36] **Algoritmo IV**
Un análisis crítico de las características de los tipos de reconstrucción de tracto urinario evidencia que no hay un procedimiento ideal para todos los casos.[37,38] *Tabla 6.2*
El cuidado y la atención con las reconstrucciones de las vías urinarias tras cistectomía radical constituyen un área de la urología en constante evolución. Al urólogo le cabe analizar las diferentes variables presentes en esta difícil ecuación que determinará la futura calidad de vida de sus pacientes.

Tabla 6.2. **Principales características de la reconstrucción urinaria pos cistectomía radical**[37,38]

OPCIÓN	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Reemplazo de la vejiga ortotópica	• Mantenimiento de la imagen corporal • Conserva micción uretral • Continencia • Baja presión de reservorio	• Complejidad de Cirugía • Necesidad de una función renal adecuada • Trastornos hidroeletrotíticos • Enuresis nocturna • Posible necesidad de cateterismo uretral • Riesgo de cáncer de la uretra
Derivación externa incontinente	• técnicas simples • menos complicaciones inmediatas • Adaptables a todos los casos incluso con IRC • Bajos índices de complicaciones metabólicas	• Incontinencia • Necesidad de colectores externos • Pérdida de la imagen corporal • Pielonefritis • Deterioro de la función renal a largo plazo
Derivación externa continente	• Mantenimiento de imagen corpórea(?) • Continencia • Reservorio de baja presión	• Complejidad de la cirugía • Fallas frecuentes del mecanismo de continencia • Necesidad de realizar autocateterismo • Litiasis frecuentes en el depósito • Necesidad de una adecuada función renal
Derivación interna	• Mantenimiento de imagen corpórea • Continencia • Técnicas simples	• Alteraciones electrolíticas • Pielonefritis • Riesgo de neoplasia • Micciones/ evacuaciones frecuentes • Necesidad de una función renal adecuada

Algoritmo I

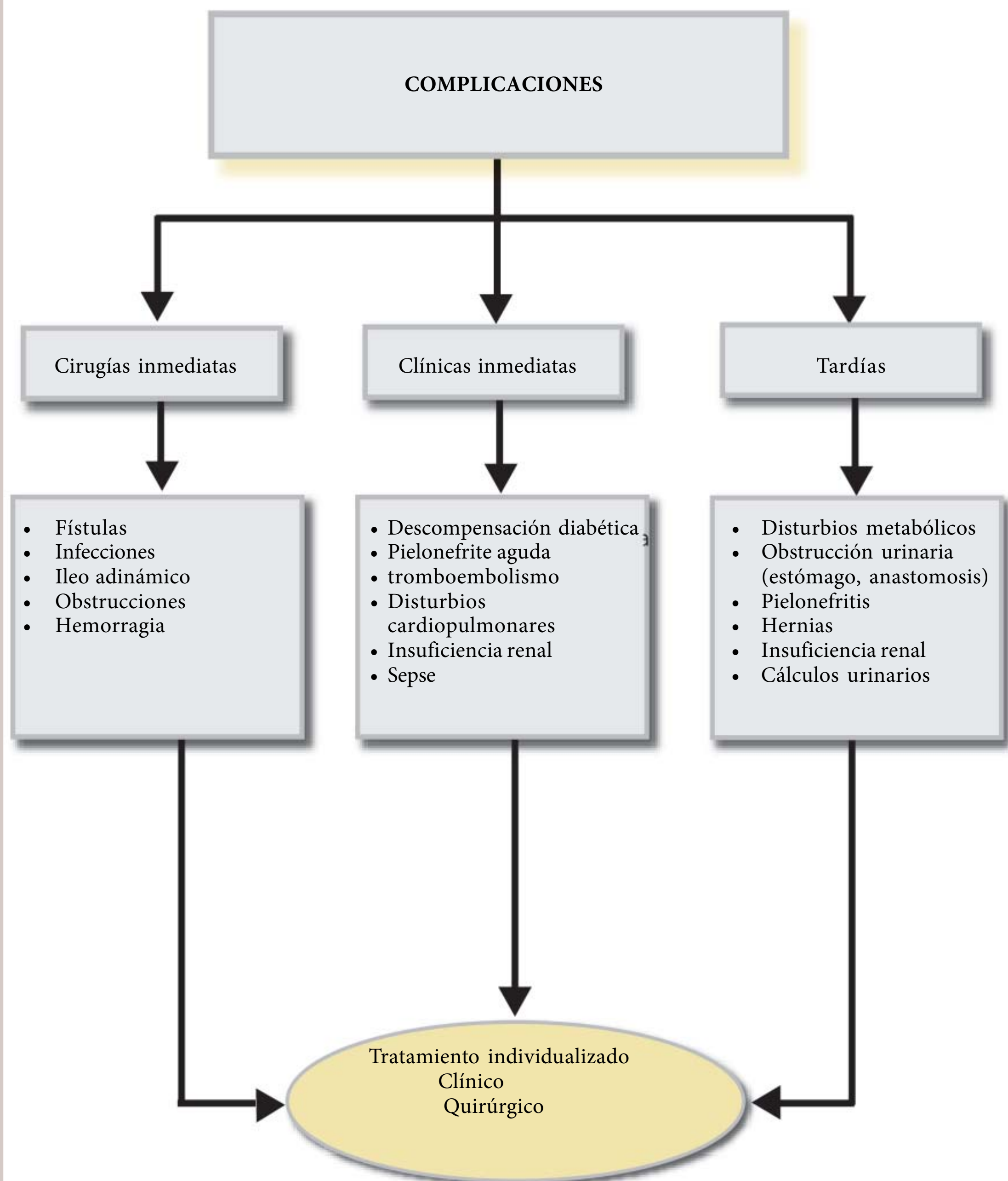
RECONSTRUCCIÓN DEL TRACTO URINARIO POST CISTECTOMIA RADICAL **TÉCNICAS**



Algoritmo II

RECONSTRUCCIÓN DEL TRACTO URINARIO POST CISTECTOMIA RADICAL

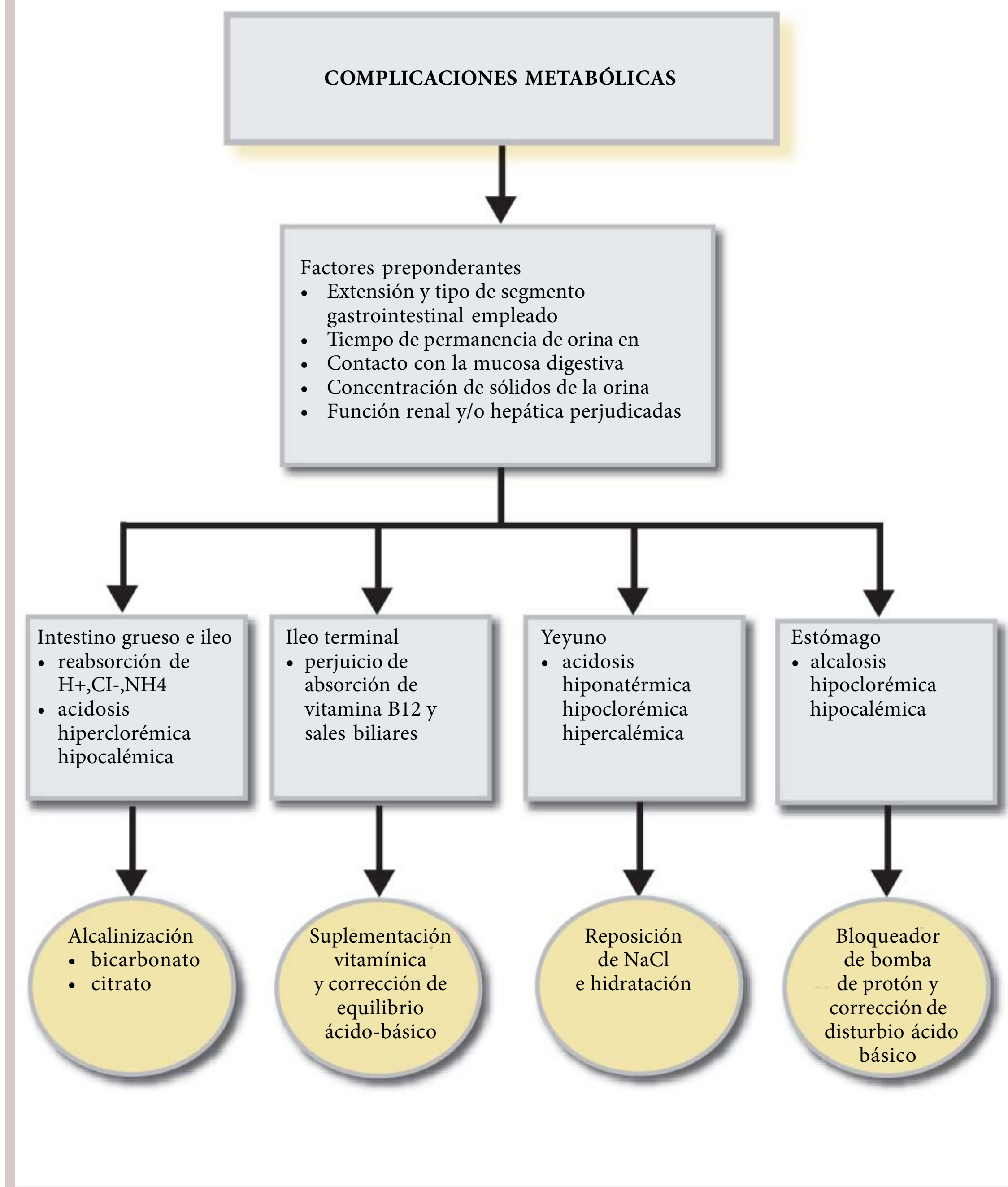
TIPOS DE COMPLICACIONES



Algoritmo III

RECONSTRUCCIÓN DEL TRACTO URINARIO POST CISTECTOMIA RADICAL

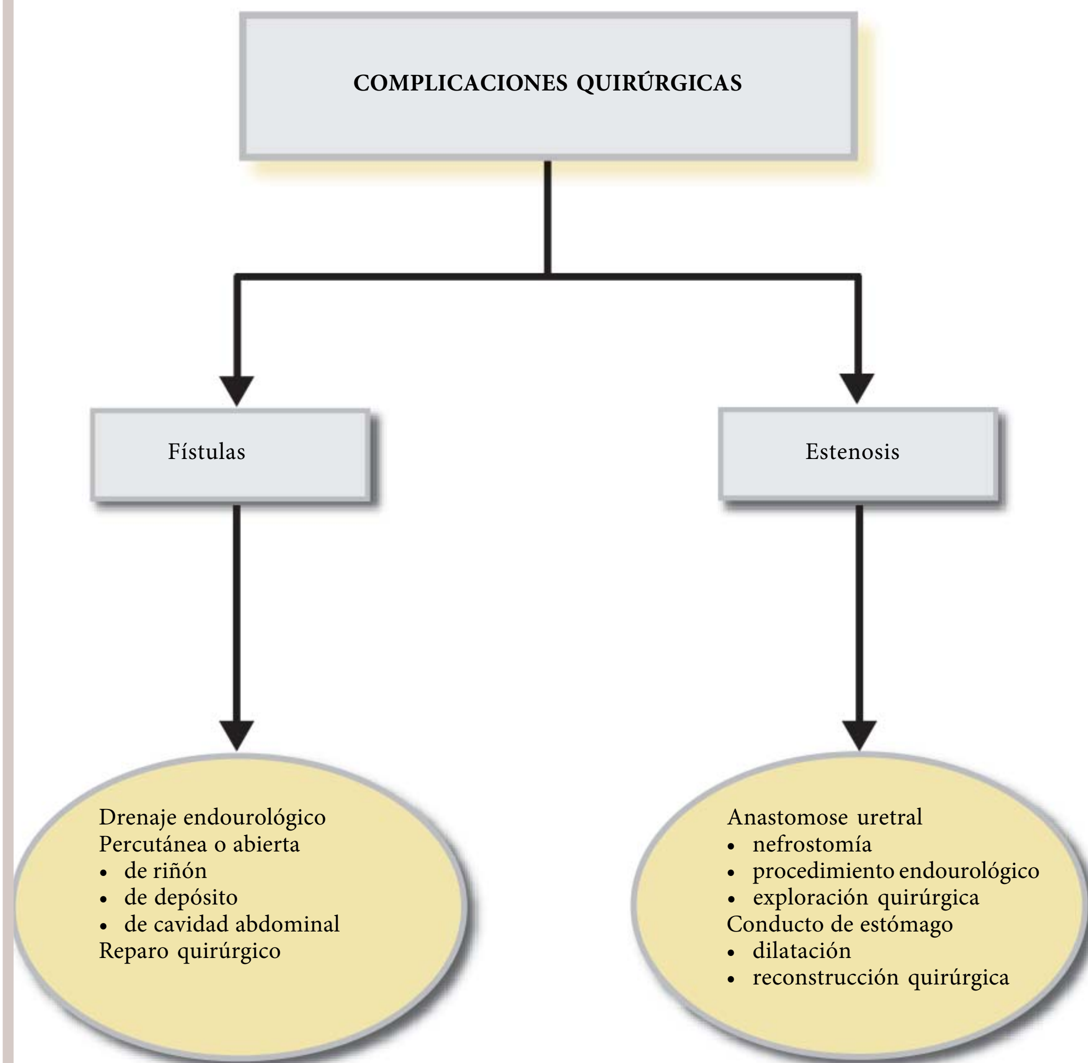
TRATAMIENTO DE COMPLICACIONES METABÓLICAS



Algoritmo IV

RECONSTRUCCIÓN DEL TRACTO URINARIO POST CISTECTOMIA RADICAL

TRATAMIENTO DE COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS



Referencias bibliográficas

1. Porter MP, Penson DF. Health related quality of life after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer: a systematic review and critical analysis of the literature. J Urol. 2005;173(4):1318-22.

2. Goldwasser B, Webster GD. Augmentation and substitution enterocystoplasty. J Urol. 1996;135(2):215-24.

3. Studer UE, Stenzl A, Mansson W, Mills R. Bladder replacement and urinary diversion. Eur Urol. 2000;38(6):790-800.

4. Bastian PJ, Albers P, Hanitzsch H, Fabrizi G, Casadei R, Haferkamp A, Schumacher S, Muller Se. Health-related quality-of-life following modified ureterosigmoidostomy (Mainz Pouch II) as continent urinary diversion. Eur Urol. 2004;46(5):591-7.

5. Gerharz EW, Mansson A, Hunt S, Skinner EC, Mansson W. Quality of life after cystectomy and urinary diversion: an evidence based analysis. J Urol. 2005;174(5):1729-36.

6. Benson MC, Olsson CA. Continent urinary diversion. Urol Clin North Am. 1999;26(1):125-47.

7. Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, Gschwend JE, Studer UE. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. World J Urol. 2006;24(3) :305 -14.

8. Simon J, Bartsch G Jr, Kufer R, Gschwend JE, Volkmer BG, Hautmann RE. Neobladder emptying failure in males: incidence, etiology and therapeutic options. J Urol. 2006;176(4 Pt 1):1468-7.

9. Gerharz EW, Mansson A, Mansson W. Quality of life in patients with bladder cancer. Urol Oncol. 2005;23(3):201-7.

10. Gschwend JE. Bladder substitution. Curr Opin Urol. 2003;(6)13:477-82.

11. Smith JA Jr. A three-centre experience of orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy: initial results. J Urol. 2005;174(3):970.

12. Gerharz EW, McDougal WS. Metabolic and functional consequences of urinary diversion through intestinal segments.World J Urol. 2004;22(3):155-6.

13. Roosen A, Gerharz EW, Roth S, Woodhouse CR. Bladder, bowel and bones-skeletal changes after intestinal urinary diversion. World J Urol. 2004;22(3):200-9.

14. Khafagy M, Shaheed FA, Moneim TA. Ileocaecal vs ileal neobladder after radical cystectomy in patients with bladder cancer: a compara tive study. BJU Int. 2006;97(4): 799-804.

15. Smith JA Jr. Mucus production after transposition of intestinal segments into the urinary tract. J Urol. 2005;174(5):1860-1.

16. Perimenis P, Burkhard FC, Kessler TM, Gramann T, Studer UE. Ileal orthotopic bladder substitute combined with an afferent tubular segment: long-term upper urinary tract changes and voiding pattern. Eur Urol. 2004;46(5):604-9.

17. Studer UE, Varol C, Danuser H. Orthotopic ileal neobladder. BJU Int. 2004;93(1):183-93.

18. Studer UE, Burkhard FC, Schumacher M, Kessler TM, Thoeny H, Fleischmann A, Thalmann GN. Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute-lessons to be learned. J Urol. 2006;176(1):161-6.

19. Hautmann RE. Urinary diversion: ileal conduit to neobladder. J Urol. 2003;169(3):834-42.

20. Hautmann RE, de Petriconi R, Kleinschmidt K, Gottfried HW, Gschwend JE. Orthotopic ileal neobladder in females: impact of the urethral resection line on functional results. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2000; 11 (4):224-9.

21. Hemal AK, Singh I, Kumar R. Laparoscopic radical cystectomy and ileal conduit reconstruction: preliminary experience. J Endourol. 2003;17(1 0):911-6.

22. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, Thoeny HC, Burkhard F, Hochreiter W, Studer UE. Long-term outcome of ileal conduit diversion. J Urol. 2003;169(3):985-90.

23. Lockhart JL, Pow-Sang JM, Persky L, Kahn P, Helal M, Sanford E. A continent colonic urinary reservoir: the Florida pouch. J Urol. 1990;144(4):864-7.

24. Bihrle R. The Indiana pouch continent urinary reservoir. Urol Clin North Am. 1997;24 (4):773-9.

25. Wilkin M, Horwitz G, Seetharam A, Hartenbach E, Schink JC, Bruskewitz R, Jarrard DF. Long-term complications associated with the Indiana pouch urinary diversion in patients with recurrent gynecologic cancers after high-dose radiation. Urol Oncol. 2005;23(1):12-5.

26. Kaefer M, Reti KAB. The Mitrofanoff principie in continent urinary reconstruction. Urol Clin North Am. 1997;24(4):795-811.

27. Sugarman ID. Malone P, Terry TR, Koyle MA. Transversely tubularized ileal segments for the Mitrofanoff or Malone antegrade colonic enema procedures: the Monti principie. Brit J Urol. 1998;81:253-6.

28. Jonsson O, Herlitz H, Lindholm E, Lindstedt G, Pazooki D, Tornqvist H, Mellstrom D. Prophylaxis against bone loss in Kock reservoir patients with reduced glomerular filtration rate. Scand J Urol Nephrol. 2005;39(3):200-5.

29. D'elia G, Pahernik S, Fisch M, Hohenfellner R, Thuroff JW. Mainz Pouch II technique: 10 years' experience. BJU Int. 2004;93(7):1037-42.

30. Hadzi-Djokic JB, Basic DT. A modified sigma-rectum pouch (Mainz Pouch II) technique: analysis of outcomes and complications on 220 patients. BJU Int. 2006;97(3):587-91.

31. Stampfer DS, McDougal WS, McGovem FJ. Metabolic and nutritional complications. Urol Clin North Am. 1997;24(4):715-22.

32. Wiesner C, Stein R, Pahernik S, Hahn K, Melchior SW, Thuroff JW. Long-term followup of the intussuscepted ileal nipple and the in situ, submucosally embedded appendix as continence mechanisms of continent urinary diversion with the cutaneous ileocecal pouch (Mainz pouch I). J Urol. 2006;176(1):155-9.

33. Kilciler M, Bedir S, Erdemir F, Zeybek N, Erten K, Ozgok Y. Comparison of ileal conduit and transureteroureterostomy with ureterocutaneostomy urinary diversion. Urol Int. 2006;77(3):245-50.

34. Yang WJ, Cho KS, Rha KH, Lee HY, Chung BH, Hong SJ, Yang SC, Choi YD. Long-term effects of ileal conduit urinary diversion on upper urinary tract in bladder cancer. Urology. 2006;68(2):324-7.

35. Jensen JB, Lundbeck F, Jensen KM. Complications and neobladder function of the Hautmann orthotopic ileal neobladder. BJU Int. 2006;98(6):1289-94.

36. Wiesner C, Bonfig R, Stein R, Gerharz EW, Pahernik S, Riedmiller H, Thuroff JW. Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. World J Urol. 2006 24(3):315-8.

37. Carlin BI, Rutchik SD, Resnick MI. Comparison of the ileal conduit to the continent cutaneous diversion and orthotopic neobladder in patients undergoing cystectomy: a critical analysis and review of the literature. Semin Urol Oncol. 1997;15(3):189-92.

38. Nabi G, Yong SM, Ong E, McPherson G, Grant A, N'Dow J. Is orthotopic bladder replacement the new gold standard? Evidence from a systematic review. J Urol. 2005;174(1):21-8.



Capítulo 7

Carcinoma de Próstata

Antonio Carlos Lima Pompeo • Eric Roger Wroclawski • Márcus Vinicius Sadi

Introducción

El carcinoma de próstata (CaP) es el tumor maligno más frecuente en hombres mayores de 50 años, a excepción de los tumores cutáneos. En nuestro país, en 2006 se estimaron 47.280 casos nuevos y 7.860 muertes relacionados con esta neoplasia.[1]

A pesar de la incidencia clínica del CaP varía mucho en las diferentes regiones del mundo, por lo general aumenta con el envejecimiento. Los estudios de autopsia de los hombres que murieron sin dolencia prostática aparente revelan que cerca del 30% de las personas por encima de la edad de 50 años, tenían cáncer de próstata. En los 70 años de edad este porcentaje alcanza casi el 45%. Se sabe que si un hombre vive hasta los 70-80 años, tiene entre el 15 y el 20% de probabilidad de la manifestación de la enfermedad y 3% de riesgo de muerte.[2]

El CaP resulta de la interacción de varios eventos, incluidos los factores hormonales, los productos genéticos, ambientales y alimentos. La asociación del CAP con la testosterona se basa en: a) ausencia de cáncer en hombres castrados desde la infancia, b) posibilidad de inducir tumores en roedores cuando se administra esta hormona, c) la regresión del tumor en pacientes sometidos a terapéutica antiandrogénica. Se cree que

la testosterona no induce CaP en los hombres, pero estimula su crecimiento.[2]

Factores pronósticos

Aunque su historia natural no sea totalmente conocida, varios factores pronósticos, solos o en combinación, influencian la evolución del tumor. Entre ellos se destacan la extensión de la enfermedad –clasificación- el grado histológico, el PSA y el volumen del tumor. Se verificó que el tiempo de duplicación del tumor es lento, que van desde los dos a cuatro años. Los estudios clínicos en pacientes no tratados mostraron tasas de progresión local entre el 40 y el 80% y la muerte de entre 6 y 16% alrededor de seis años de seguimiento. En general, este es el comportamiento biológico más común, pero hay casos de evolución rápida. El CaP es potencialmente letal en pacientes jóvenes con tumores indiferenciados, pero tienen menor agresividad en personas mayores o en los tumores bien diferenciados. Así, los pacientes con cáncer, de gran volumen, avanzado y/o con un alto grado de anaplasia evoluciona significativamente más rápido que los demás.[3-6]

Histología

El CaP tiene su origen en los acinos prostáticos y, en su gran mayoría, está situado en la zona periférica de la glándula. Los adenocarcinomas representan el 95% de neoplasias.[3]
Son tumores heterogéneos con áreas de mayor o menor indiferenciación celular, lo que dificulta la graduación histológica. El sistema de clasificación más ampliamente utilizado es *Gleason*, que valora el patrón glandular y la relación entre las glándulas y estroma prostático. Se clasifica en cinco grados histológicos, siendo el grado 1 el más diferenciado y el 5, el más indiferenciado. Teniéndose en consideración la heterogeneidad del tumor, el diagnóstico final en este sistema es la suma de los dos patrones histológicos predominantes. Por lo tanto, la neoplasia más diferenciada da una puntuación de 2 (1 +1), y la puntuación más diferenciada, 10 (5 + 5). Actualmente se evita utilizar los grados 1 y 2.

Factores genéticos

Son relevantes en la génesis de este tumor, con un mayor riesgo en familias que tienen pacientes portadores de CaP.[8, 11] *Tabla 7.1*

Tabla7.1. **Cáncer de próstata y herencia familiar**

Número de familiares de grado 1 con cáncer de próstata.	**Elevación del riesgo de ocurrencia De cáncer de próstata**
1	2,5 x
2	5,0 x
3	11.0 x

Algunos genes han sido identificados y relacionados con la familia del CaP.[10,11]*Tabla 7.2*
Otros genes que interfieren con la proliferación celular y la apoptosis, como p53 y bcl-2, son importantes en el CaP desconocido.[8-11]

Tabla 7.2. **Genes que participan en el cáncer de próstata familiar[10-11]**

GENES	**LOCALIZACIÓN**
HPCI	lq 24-25
HPCX	xq 27-28
CAPB	lp 36
HPC2	Iq 42

Factores alimentarios

Hay fuertes indicios de que la forma de alimentación influye en el riesgo de cáncer de próstata. Las dietas altas en grasa y hípercalóricas asociadas con un mayor riesgo de esta neoplasia. La ingesta de verduras, en particular de soja, rica en isoflavonas, tomate, ricos en licopeno, el té verde, rico en polifenoles, y las fresas, con ácido elágico, tienen un efecto aparentemente protector.[12,16] *Figura 7.1*

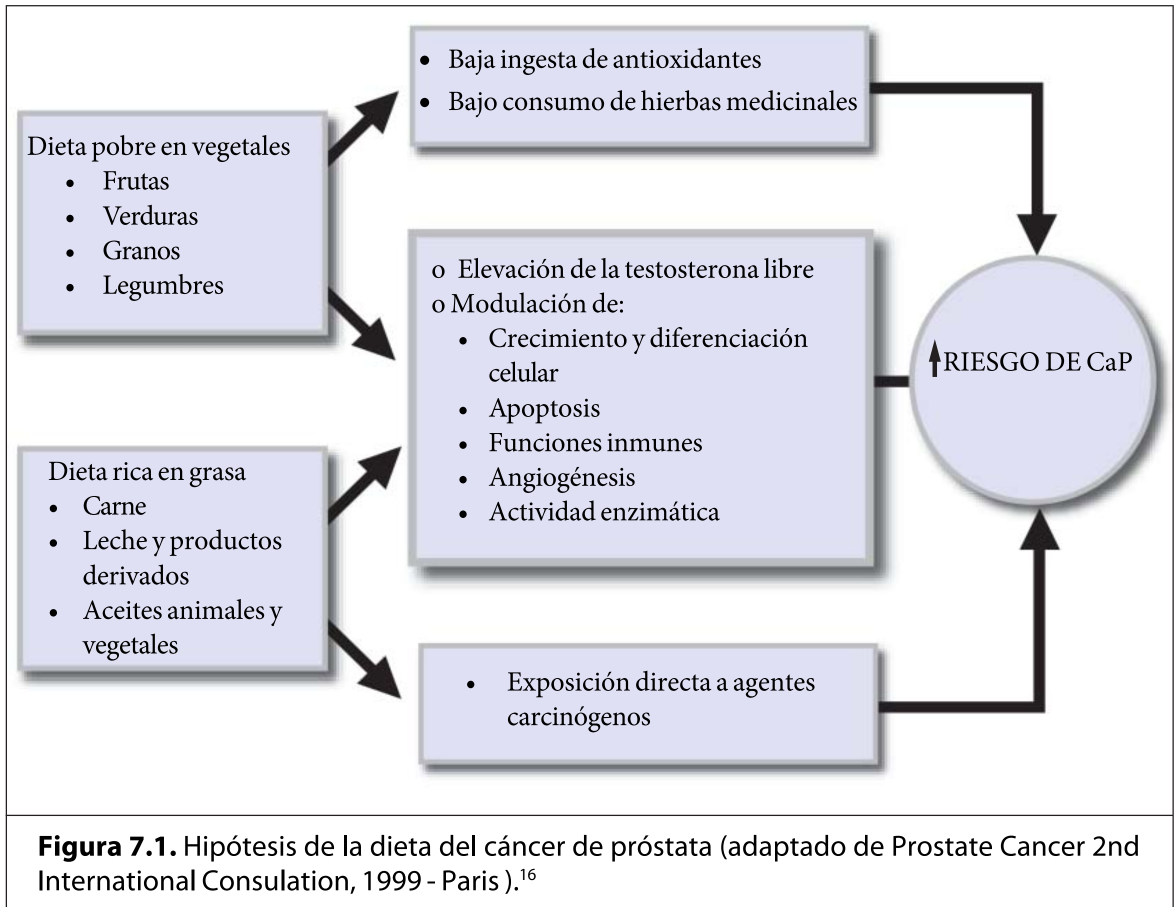


Figura 7.1. Hipótesis de la dieta del cáncer de próstata (adaptado de Prostate Cancer 2nd International Consulation, 1999 - Paris).[16]

Los niveles bajos de selenio en animales de experimentación se asociaron con un mayor riesgo de CaP, revertido por la suplementación. La administración de la dieta de vitamina E (a-tocoferol), a largo plazo, al parecer reduce la incidencia de CaP en los fumadores.

Sin embargo el estudio randomizado SELECT demostró que la utilización de selenio o vitamina E, solos o asociados no previenen CaP y no son más recomendados.[12-15]

La vitamina D (1,25-dihidroxivitamina D) tiene un potente efecto antiproliferativo y su deficiencia puede estar asociada con un mayor riesgo de CaP. Los estudios sugieren que la falta de exposición a la luz ultravioleta provoca la deficiencia de vitamina D. Del mismo modo, se asocia con un mayor riesgo en los pacientes con CaP con suplementación de calcio.[17]

Diagnóstico

El diagnóstico de CaP se basa en la información obtenida en la entrevista, el examen rectal digital y los datos de laboratorio, en los cuales se destaca que se encuentra en antígeno prostático específico (PSA). Estos datos no determinan la existencia de CaP, pero los elementos empleados en la indicación de biopsia de próstata, servirá para determinar la presencia de malignidad.

En las etapas iniciales, el CaP es asintomático porque se encuentra en la zona periférica de la glándula. En algunos casos, los síntomas urinarios pueden existir, pero en general derivados de la presencia asociada de hiperplasia benigna (HPB) o, con menor frecuencia, el carcinoma localmente avanzado. Los tumores metastáticos avanzados provocan dolor óseo, fracturas patológicas y el deterioro del estado general.[7,18]

El tacto rectal es esencial para el diagnóstico de cáncer de próstata. Alrededor del 30 al 50% de las glándulas con áreas endurecidas, irregular o con márgenes indefinidos en el diagnóstico de tacto rectal de carcinoma comprobado en la biopsia. Por otra parte, el examen rectal digital tiene sus limitaciones, ya que más de la mitad de los pacientes con estos tumores han tenido examen normal digital de la próstata. En tales casos, el diagnóstico clínico del tumor se hace por PSA.

PSA

El PSA es una glucoproteína producida casi exclusivamente por las células epiteliales –benignas y malignas– de próstata, con vida media plasmática de 2,3 a 3,2 días. A pesar de ser un importante marcador tumoral para el diagnóstico de CaP, existen limitaciones para su análisis, debido a la superposición de los valores en portadores de otras enfermedades prostáticas, pues no es un cáncer específico. En general se acepta el valor de 4 ng/ml como el límite superior de la normalidad. Sin embargo, para las personas menores de 55-60 años o con antecedentes familiares de CaP, el valor de corte pasa a 2,5 ng/ml. Aunque estos datos son los límites más allá de lo que se recomienda la biopsia, el tema sigue siendo controvertido. Es de destacar, además, que los pacientes con infección del tracto genitourinario, los traumatismos o la manipulación reciente del tracto urinario también pueden presentar niveles elevados de PSA que confunden la interpretación de los resultados.[19,21] *Tabla 7.3*

Tabla 7.3. **Factores no relacionados con CaP que pueden elevar PSA**[21]	
EVENTO	**ELEVACIÓN DE PSA**
RTU de próstata	Hasta 50x
Prostatitis	Hasta 10x
Biopsia de próstat	Hasta 6x
Retención urinaria aguda	Hasta 6x
Cateterismo	Hasta 3x

Los niveles séricos de PSA entre 2.5 y 10 ng/ml representan los valores correspondientes a las que se encuentran en la HBP y CaP. Con el objetivo de mejorar su poder en la detección precoz del cáncer, otros conceptos fueron introducidos en el análisis de PSA.

PSA y edad

El valor de PSA debe ser ajustado para cada grupo de edad. Con los años, la próstata aumenta de tamaño y los cambios afectan los niveles de PSA producido por las células epiteliales.[22] *Tabla 7.4*

Tabla 7.4. **Valores de PSA ajustados a edad** [22]	
EDAD (años)	**Amplitud normal de PSA (ng/ml)**
41-50	0-2,5
51-60	0-3,5
61-70	0-4,5
71-80	0-6,5

Este concepto es especialmente útil para los hombres con edad menor de 55 años, cuya indicación para la biopsia debe ser considerada, incluso con valores de PSA por debajo de 4 ng/ml.

Densidad de PSA

Dado que esta enzima es dependiente de las poblaciones de las células epiteliales prostáticas, fue creado el concepto de densidad de PSA, el número que resulte de dividir su valor por el volumen de la próstata. Este concepto no debe ser utilizado solo, pues tiene baja especificidad.[23]

Cinética del PSA

El incremento del PSA superior a 0,75 ng / ml al año o la tasa de aumento anual superior al 20% del valor inicial sugiere CaP. Para pacientes con menos de 60 años es preferible utilizar un valor no superior a 0,4 ng/ml.[24,25]

Se sabe, también, que los pacientes con velocidades de PSA mayor de 2,0 ng/ml en el año antes del diagnóstico, incluso si hacen un tratamiento radical, tienen riesgo de muerte por CaP elevado.[25, 31] Recientemente, el concepto de tiempo de duplicación del PSA (PSA-DT) va ganando importancia como factor pronóstico, siendo considerado el elemento más predictivo de riesgo específico de evaluación de recurrentes para la enfermedad metastásica y la muerte por CaP. Cuanto menor sea el PSA-DT, peor será el pronóstico. Estudios recientes de pacientes con cáncer de próstata con recurrencia bioquímica después de prostatectomía radical o radioterapia mostró PSA-DT ≤3 meses se asocia con una mayor mortalidad de cáncer.[30,32]

La fórmula para el cálculo de la PSA-DT es la siguiente:

PSA-DT = $\log^2$ x t/ log (PSA final) - log (PSA inicial)

Fracciones de PSA

El PSA se encuentra en el plasma en dos formas: una libre y una compleja, ligada a proteínas plasmáticas, entre los que están las principales antiquimotripsina y macroglobulina 2. Hay pruebas de que la forma de un complejo PSA es mayor en el CaP. Cuanto menor sea la proporción de PSA libre / total (≤10%), mayor será el riesgo de CaP, y el más alto (≥ 25%) menor es la probabilidad. Los porcentajes entre el 10 y el 25% tienen una sensibilidad variable y su significado es relativo, debiendo ser analizado en conjunto con otras informaciones.[26-33]

Desde el punto de vista práctico, la sospecha de cáncer de próstata es a partir del examen digital de la glándula anormal, endurecido, y de los valores séricos del PSA. **Algoritmo I**

Las personas con tacto rectal normal, pero con un PSA por encima de 4 ng/ml, son candidatos a biopsia de próstata guiada por ultra monografía transrectal (USTR). Cuando el PSA estuviera entre 4 y 10 ng/ml, es importante tener en cuenta los conceptos de densidad y la relación libre / total para indicar la histopatología. Hombres jóvenes, general-

mente con menos de 55-60 años, deben someterse a una biopsia de próstata si el PSA está por encima de 2,5 ng/ml.

Hoy en día, en lugar de la biopsia sextante, es preferible la eliminación de 12 o más fragmentos de próstata en función del volumen de la glándula y el área afectada.

Hay tres posibilidades antes de la histopatología de la próstata.

El examen puede no revelar un tumor maligno en la próstata. En tales casos, se recomienda revalidación en tres a seis meses, con tacto y determinación del PSA sérico total y fracción libre. Si hay progresos, una nueva biopsia está indicada. Caso contrario, si los exámenes fueran insuficientes, se recomienda la evaluación anual, sin embargo, cuando persiste la sospecha, una nueva biopsia está indicada o mantener el control clínico semestral.

En los casos en que la biopsia de próstata muestra cambios histológicos asociados con CaP, pero no es concluyente con la existencia de un tumor infiltrante, como la proliferación atípica de pequeños acinos (ASAP) o neoplasia prostática intra epitelial (PIN) de alto grado, se recomienda nueva biopsia de entre tres hasta seis meses.[34,35]

Por último, el examen histopatológico de la próstata puede revelar la presencia de CaP. Dependiendo de las características del tumor, se hará tanto a la selección de pruebas para la estadificación clínica como la individualización de las opciones terapéuticas. [34,35]

Seguimiento

Se entiende como seguimiento a la política de salud que tiene por objeto la detección de una dolencia de alta prevalencia en la fase inicial, asintomática, cuando la posibilidad terapéutica es significativa.

Un programa ideal es complejo y debe presentar varios criterios para obtener éxito, entre ellos tener foco en una dolencia que tenga alto impacto en la salud pública; que la expectativa de vida de la población sea larga, la dolencia sea asintomática en las fases en que la detección precoz sea posible. Los test diagnósticos deben ser de fácil realización, buena recepción, no invasivos, de bajo costo y los daños causados por los resultados falsos positivos ser poco relevantes. Idealmente, no deben promover la híper detección de casos con comportamiento clínico indolente, llevando a otros tests y/o tratamientos innecesarios. Finalmente,

el tratamiento debe ser capaz de modificar la historia natural de la dolencia, disminuir la mortalidad, sin empeorar la calidad de vida.

Desde la introducción del PSA en los últimos 20 años hubo una gran disminución de la incidencia del CaP metastático, que fue asociada a una disminución de mortalidad de aproximadamente 30%. Aunque no existe prueba absoluta que su uso haya sido responsable por esta disminución de mortalidad, se destaca que en 1985 los tumores localizados de próstata representaban el 58% de los casos, después de 1995 este número superó el 80% y hoy, solamente 4% de los pacientes presentan metástasis iniciales.[36]

Dos estudios recientes, aleatorios, incluyendo un número significativo de pacientes, fueron publicados buscando responder a la pregunta si la detección reduce la mortalidad por CaP.

El estudio europeo (ERSPC – *The European Prostate Cancer Screening Trial*) randomizó un estudio entre 162.243 hombres de entre 55 y 69 años para rastreamiento con PSA cada cuatro años (n=81.816) o control sin PSA (n=99.184). Varios centros, con protocolos no necesariamente uniformes, participaron del estudio. La mayoría utilizó el valor de PSA <3.0 ng/ml para indicar biopsia. Después de una media de seguimiento de 8.8 años, 214 hombres murieron a causa de CaP en el grupo revisión, y 326 en el grupo control, lo que significa que el rastreamiento disminuyó en 20% la chance de muerte por cáncer [HR:0.80 – límites de confianza de 95% (CI 0.65 – 0.98); p=0.04]. En este estudio, el 82% de los hombres realizaron por lo menos una dosis de PSA, 16% de los test fueron positivos y 86% de los casos con PSA elevado fueron sometidos a biopsia. De estos 76% tuvieron resultado anátomo - patológico benigno demostrando que el relevamiento con PSA produce alto índice de resultados falso-positivos. La incidencia de tumores de bajo riesgo fue 4.8% en el grupo rastreado contra 1.7% en el grupo control, 1410 pacientes precisaron ser rastreados y 48 de ellos sometidos a tratamiento radical curativo para prevenir muerte por tumor.[37]

El estudio americano (PLCO – *Cancer Screening Trial*) randomizó 76.693 hombres con edad entre 55 y 74 años para rastreamiento con PSA anual y tacto rectal por 4 años (n=38.343) o control con el «cuidado urológico habitual» o sea, a criterio de su urólogo (n=38.350). El valor de PSA=4.0 ng/ml fue utilizado para indicar biopsia. Después de 7 años de seguimiento medio, 48 muertes ocurrieron en el grupo rastreado contra 41 en el grupo control [HR:1.16 – límites de confianza de 95%

(CI 0.76 – 1.76); p= no significante]. El problema de este estudio reside en el grupo control. Como en los Estados Unidos el «cuidado habitual» incluye la realización de PSA, en este caso 52% de los pacientes del grupo control hicieran este test (34% en los primeros 3 años de entrada en el estudio) comparado con 85% en el grupo randomizado. Por lo tanto, no sería sorpresa que no hubiese diferencia entre los grupos. Una visión crítica, este estudio representa más un análisis comparativo entre dos grupos de seguimiento con PSA (uno más extenso que el otro) que un verdadero estudio de rastreamiento poblacional con grupo control.[38]
Se deduce, por lo tanto, que no existen aún respuestas definitivas sobre el valor del rastreamiento con PSA. Las recomendaciones de diversas sociedades están en la *Tabla 7.5*. La mayoría de ellas son de alerta para el caso de no existir soporte científico para el uso rutinario del rastreamiento, los tests indicados deben ser ofrecidos a los individuos que deseasen ser informados sobre los potenciales riesgos y beneficios.

Tabla 7.5 **Recomendaciones sobre rastreamiento de CaP en 2009**

INSTITUCIÓN	RECOMENDACIÓN	FUENTE
Sociedad Brasilera de Urología - SBU	Tacto rectal + PSA después de 45 años. Inicio a los 40 años cuando existan antecedentes familiares.	www.sbu.org.br/
American Urological Association – AUA	Tacto rectal + PSA después de 40 años.Obligatorio discutir con el paciente sobre riesgo y beneficio.	www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/policy-statements/e/early-detection-of-prostate-cancer.cfm
European Association of Urology - EAU	Tacto rectal + PSA después de 45 años.PSA no necesario en hombres e» 75 años o con PSA d» 3 ng/ml después de la 1ª visita.	www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Prostate_Cancer.pdf
American Cancer Society – ACS	Tacto rectal + PSA anual a los 50 años. Inicio a los 40-45 años cuando existan antecedentes familiares.	www.cancer.org/docroot/ped/content ped_2_3x_acs_cancer_detection_guidelines_36.asp
U.S. Preventive Services Task Force - USPTF	Evidencia insuficiente para recomendación a favor o en contra. No recomendado después de 75 años.	www.ahrq.gov/clinic/pocketgd08/
Instituto Nacional de Cáncer – INCA	No recomendado	www.inca.gov.br

Estudio

El estudio exacto de CaP es importante en la definición terapéutica, la evaluación del pronóstico y para permitir que los estudios comparativos sobre diferentes opciones de tratamiento.
El sistema más utilizado es el TNM, aunque la antigua clasificación propuesta por Whitmore y modificada por Jewett tiene adeptos.[7] *Tabla 7.6*

Tabla 7.6 - **Sistema de estadificación TNM-2002 de carcinoma de próstata y comparación con la clasificación de Whitmore-Jewett.**

	TNM	WHITMORE-JEWETT
T	Tumor primario	
TX	Tumor no evaluado	
TO	No hay evidencia de tumor	
T1	Tumor no aparente, no palpable Y no identificable por imagen	A
T1a	Tumor de hallazgo incidental con hasta el 5% de cáncer en tejido resecado	A1
T1b	Tumor de hallazgo incidental 5% de cáncer en tejido resecado	A2
T1c	Tumores identificados en la biopsia de próstata indicada por alteración de PSA	
T2	Tumor palpable limitado a la próstata	B
T2a	El tumor afecta a menos de la mitad de un lóbulo	B1
T2b	Tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo	B2
T2c	El tumor afecta ambos lóbulos	B2
T3	El tumor se extiende más allá de la cápsula prostática	C
T3a	Extensión extracapsular unilaterales o bilateral	C1
T3b	Invasión de vesícula seminal	C2
T4	Tumor fijo con invasión de estructuras adyacentes cuello de la vejiga, del esfínter, músculo recto externo elevador del ano y/o pared pélvica	
		DO - Elevación de la fosfatasa ácida prostática

Tabla 7.6. **Sistema de estadificación TNM-2002 de carcinoma de próstata y la comparación con la clasificación de Whitmore-Jewett (Cont.)**

	TNM	WHITMORE-JEWETT
N	Ganglios linfáticos regionales	D
NX	Ganglios linfáticos regionales no evaluados	
N0	Ganglios linfáticos regionales sin metástasis	
NI	Ganglios linfáticos regionales comprometidos	D1
M	Metástasis a distancia	D2
MX	Metástasis no evaluadas	
M0	Ausencia de metástasis a distancia	
M1	Presencia de metástasis a distancia	
M1a	Compromiso de ganglios linfáticos extra regionales	
M1b	Metástasis ósea	
M1c	Metástasis en otros órganos	D3- Carcinoma hormono refractaria

Exámenes de imágenes

Varias pruebas de imágenes son utilizadas en la clasificación del cáncer de próstata. El *ultrasonido* transrectal revela deficiencias en el estudio local debido a su carácter operador dependiente y a su baja especifidad en definir la extensión extracapsular e invasión de vesículas seminales. El uso del *método Doppler* mejora la precisión de USTR para este propósito.[39, 42]

La *resonancia magnética* (RM) con bobina endorrectal parece ser el examen con la mejor definición para estudiar localmente CaP, pero está limitado por su alto costo y baja disponibilidad. La mejor indicación es en los casos con sospecha de participación neoplásica de extensión extraprostática, el examen digital de próstata o USTR.[43,44]

La *espectroscopía de protones* de próstata, a pesar de posibles conflictos para aumentar la especificidad de la RM endorrectal, no ha revelado hasta el momento, su utilidad particular, excepto quizás en casos de fuerte sospecha de CaP y repetidas biopsias negativas.[45-46]

La *TC* tiene poca eficacia en la clasificación local del CaP, moderada en la clasificación de ganglios linfáticos y bueno en los casos de metástasis a distancia.[47]

La *cintilografía ósea* es el método de estudio para identificar metástasis en los huesos, pero su realización rutinaria es cuestionable. Ésta debe realizarse siempre en pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad metastásica (dolor en los huesos, PSA ≥10 ng/ml histología desfavorable –Gleason ≥7– y tumores localmente avanzados). En los casos de duda o en pacientes sintomáticos con mapeamiento negativo, se recomienda el estudio por tomografía computarizada o resonancia magnética de la zona sospechosa. Si persiste la duda diagnóstica, se indica la *biopsia ósea*.[40,42]
El *PET-scan* tienen poca aplicación en el diagnóstico y clasificación de los tumores de próstata debido al bajo metabolismo de la glucosa en células de cáncer de próstata y la insuficiente padronización del método.[48]

Tratamiento

El tratamiento del CaP presenta aspectos controvertidos y debe ser individualizado. La elección del método terapéutico debe tener en cuenta no sólo las características del tumor y su clasificación, sino también la edad, estado clínico, el PSA, la comorbilidad asociada , la expectativa del paciente sobre su enfermedad y la calidad de vida después del tratamiento. La participación del paciente o sus familiares en la decisión terapéutica es siempre importante. *Figura 7.2*



Figura 7.2. Factores que influyen en la decisión terapéutica del CaP.

Por regla general, completada la estadificación clínica, se estatifica a estos tumores en tres grupos para la planificación terapéutica.

Algoritmo II

Tumores (T1-T2NOMO) se tratan con procedimientos que apuntan a curar el cáncer. Los casos seleccionados pueden ser mantenidos en observación activa. Tumores localmente avanzados (T3-T4NOMO) todavía tienen una posibilidad razonable de curación y es aconsejable combinar las medidas terapéuticas que incluyen la cirugía radical, la radioterapia y la ablación androgénica. En tales casos, la monoterapia tiene poco efecto. Los pacientes con tumores que comprometen los ganglios linfáticos regionales y/o con metástasis a distancia tienen muy pocas posibilidades de curación y tratamiento antiandrogénico en cualquiera de sus modalidades, que tiene por objeto la paliación de síntomas y el control de la neoplasia.

CaP Localización (T1-2 NOMO)

Existen varias conductas aceptadas contra los tumores restringidos a la próstata. **Algoritmo III**

Con intención curativa, se sugiere la prostatectomía radical o radioterapia en sus distintas modalidades. Por otra parte, sin la intención de curar, la vigilancia activa es un procedimiento reservado para los casos con la estimación de la esperanza de vida excepcionalmente inferior estimativa para la aparición de complicaciones o muerte derivadas de la evolución natural del tumor. Histología favorable es uno de los requisitos necesarios para la adopción de esta práctica. En ese mismo grupo de pacientes, también dirigida a paliar los síntomas miccionales, se pueden utilizar la resección endoscópica de la próstata con o sin ablación androgénica.[49-52]

El régimen de observación vigilante va ganando atención recientemente. La razón se basa en el hecho de que con el uso generalizado de PSA en los últimos años, casi la mitad de los pacientes diagnosticados presentan tumores de pequeño volumen y puntuación de Gleason ≤6 lo que caracteriza neoplasia de bajo riesgo (*tabla 7.7*).[53-62] La sobrevida de cáncer específica para estos casos es alta y se estima que entre 30% a 70% de ellos tengan tumores clínicamente indolentes.[54]

Tabla 7.7. **Grupos de riesgo de cáncer de próstata** [53]

Grupo de riesgo	Características	Recidiva bioquímica en 5 años
Bajo	PSA < 10 e GS 6 e T1c-T2a	10-20%
Intermedio	PSA 10-20 o GS 7o T2b	40-60%
Alto	PSA >20 o GS 8 o T2c	60-100%

Por lo tanto, la conducta inicial puede ser solamente observación vigilante para los portadores de neoplasia poco abrasiva, con posibilidad de introducirse a tratamiento curativo radical a largo plazo siempre y cuando haya modificación de comportamiento biológico del tumor. Esto evitaría daños en las funciones sexual y urinaria relacionadas a la terapia radical manteniéndose la chance de tratamiento curativo, en caso necesario. Los criterios utilizados en esta selección de pacientes para esta modalidad de tratamiento están en la *Tabla 7.8.*[55-61]

Tabla 7.8. **Criterios actuales considerados adecuados para la realización de vigilancia activa en cáncer de próstata** [55-61]

1.	Tumor T1c
2.	Puntuación de Gleason 3+3 (sin padrón 4 o 5)
3.	PSA < 10 ng/ml
4.	Densidad de PSA <0.15
5.	% de fragmentos positivos en la biopsia de saturación < 33% o d» 2 + de 12 fragmentos
6.	% de comprometimiento neoplásico en cada fragmento da biopsia < 50%
7.	Cinética de PSA estable
8.	Edad: ítem controversial – mejores candidatos >70 años

No existen datos válidos sobre cuáles serían los mejores criterios para la suspensión de la vigilancia activa y la indicación de tratamiento curativo radical. Los investigadores de Toronto, que presentan un grupo de pacientes con seguimiento más largo hasta este día, utilizan predominantemente la cinética de PSA, en especial el tiempo de duplicación de PSA < 3 años para excluir a los pacientes de la vigilancia. Otros acreditan que solamente las informaciones obtenidas en la biopsia son confiables.[61-62]

La prostatectomía radical tiene las mejores tasas de curación y siendo indicada para los pacientes con esperanza de vida mayor de diez años, buen estado clínico y motivados para el tratamiento. Esto se realiza con

frecuencia por la vía retropúbica o, en casos seleccionados, por perineal o laparoscópica.[50]

La incidencia de la cirugía por las complicaciones secundarias como la disfunción eréctil, incontinencia urinaria y la estenosis de la anastomosis vesicouretral, disminuye a niveles aceptables con la mejora constante de la técnica quirúrgica.

No hay pruebas de beneficios de la utilización terapéutica de privación de andrógenos antes de la prostatectomía radical, es decir, neo-adyuvante.[63]

La radioterapia externa (RTxE) se utiliza desde hace varios años en el tratamiento del CaP. Inicialmente se creía que este tratamiento tenía una cura similar a la cirugía radical y con tasas de complicaciones más baja. Sin embargo, hoy sabemos que se necesitan equipos sofisticados, de alto costo y complejidad, competentes para producir dosis superiores a 75 Gy y, preferiblemente, con un mecanismo de protección de estructuras vecinas –con intensidad modulada, radioterapia conformada (RTx-3D con IMRT)– para obtener los resultados terapéuticos próximos a los de la cirugía radical.[52]

En los casos de tumores de gran tamaño, la combinación de hormonas neoadyuvante parece ser beneficioso, mejorando la eficacia terapéutica de la radioterapia.

Los efectos adversos más frecuentes de esta modalidad terapéutica son síntomas miccionales irritativos como disuria, polaquiuria, urgencia e incontinencia. Proctitis con tensión intestinal y diarrea son también las complicaciones que pueden ocurrir, generalmente en el período de las aplicaciones o de una duración de uno a dos meses. La disfunción eréctil, que van de leves a graves, se encuentran en la mitad de los casos, poco a poco en los dos años que siguen al tratamiento.[64,65]

Las técnicas modernas de la braquiterapia con implante perineal de semillas radioactivas de yodo o paladio tiene indicaciones para limitarse a los casos con próstatas ≤60 gramos, histología favorable, PSA ≤ 10 ng/ml, sin cirugía prostática previa y obstrucción urinaria relevante. Los resultados obtenidos con esta modalidad terapéutica, en los mejores casos son similares a los obtenidos con RTxE y, en general inferiores a los de la cirugía radical. Los efectos adversos del tratamiento no son despreciables y son comparables a los de RTxE de última generación.[66]

La crioterapia es una modalidad que se puede aplicar inicialmente con intención curativa, sin embargo faltan trabajos con la metodología apro-

piada y a largo plazo un seguimiento clínico para confirmar su eficacia y seguridad.[67]

El nivel de PSA se considera esencial en el seguimiento de los pacientes que se sometieron a tratamiento de CaP.

Cuatro semanas después de la cirugía radical, se considera como buenos resultados inmediatos de los niveles séricos de PSA ≤0,2 ng/ml sostenido. La elevación de este valor en los exámenes sucesivos es la primera evidencia de fallas terapéuticas y caracteriza residencia tumoral. En estas situaciones, debemos determinar la ubicación de recurrencia si es pélvica o distancia que definen el tratamiento complementario apropiado.[68] **Algoritmo IV**

La causa básica de fracaso del tratamiento después de cualquier tratamiento local con intención curativa es la subvalidación de extensión del tumor primario por ocasión de diagnóstico llamado subclasificación.[40,41]

El examen digital de próstata, la cintiografía ósea, la US, TC, resonancia magnética y la biopsia de la próstata son insuficientes para determinar con exactitud, una recidiva local. Las nuevas pruebas como el *PET-scan* no tienen su papel bien definido.

En la práctica clínica, como factores para determinar lo local de la recurrencia consideraremos el tiempo de elevación del PSA, la velocidad de su duplicación (PSA-DT), la histología el tumor primario y la presencia de márgenes quirúrgicos y las vesículas seminales comprometidos durante las operaciones.

Está indicado RTxE preferentemente, en casos confirmados o de alta probabilidad de recidiva local y exclusiva y el terapia de privación de andrógenos en los casos de recurrencia a distancia.[69]

Hay pruebas que entre el 30 y el 60% de los hombres que se someten a la radioterapia «de salvamento», tienen los niveles indetectables de PSA. Cuando esto no ocurre, es probable que sea una enfermedad sistémica y el paciente debe someterse a hormonioterapia.[70] El momento ideal para iniciar RTxE parece, ser en cuanto PSA está por debajo de 1,5 ng/ml.[71,72]

En los casos en que se realizó un tratamiento con intención curativa inicialmente a través de RTxE y/o intersticial, también se prevé un descenso en los niveles de PSA. El margen que se considera ideal, el límite inferior o nadir, es amplio, puede ser inferior a 1,0 ng/ml, y preferentemente con ≤0,5 ng/ml mayores son las posibilidades de supervivencia libre de dolencia.[73]

La recurrencia bioquímica se define como la elevación de PSA en tres pruebas consecutivas en intervalos de 3 a 4 meses a partir del punto más bajo (ASTRO). Actualmente el valor característico ha crecido a 2 ng/ml.[74] **Algoritmo V**

Para la terapia hormonal adicional aún existen diferencias sobre cual será el mejor momento de inicio, pero las evidencias recientes favorecen la instauración precoz de este tratamiento.

CaP localmente avanzado (T3-T4 NOMO)

El tumor localmente avanzado es el que va más allá de la cápsula de la próstata, sin que exista ninguna evidencia de enfermedad metastásica. Estos casos incluyen los tumores clínicamente palpables o identificados por imagen, con comprometimiento extracapsular (cT3a), de las vesículas seminales (cT3b) o de órganos adyacentes (CT4), así como tumores que después de la prostatectomía radical patológicos presentan comprobación anatomopatológicas de extravasamiento más allá de los límites de la glándula (p13-T4). Cabe señalar que la clasificación clínica en esa situación es inexacta y el 10 a 30% de esos casos son supraclasificados, entre el 10 y 45% de los casos infraclasificados existen compromiso linfonodal.[75]

En la etapa de la enfermedad localmente avanzada, la curación es posible todavía en la mitad de los casos. El tratamiento, incluso si la curación no se consigue, puede ofrecer el control local de la progresión y mejorar la calidad de vida. **Algoritmo VI**

Aunque los pacientes con CaP localizado (T1-T2) y desfavorables factores pronósticos como la puntuación de *Gleason* ≥8 o PSA ≥20 ng/ml, teóricamente puede considerarse que tienen enfermedad localmente avanzada, esta definición no se desarrollará en este capítulo, por ahora no existe evidencia clínica consensuada.[76]

Para los pacientes con estadio clínico T1-T2 operados, pero con diagnóstico anatomopatológico de CaP localmente avanzado, se debe considerar los aspectos individuales de la histopatología del tumor y los valores de PSA postoperatorio, para llevar a cabo conducta terapéutica adicional. **Algoritmo VII**

Los casos con PSA indetectable después de la cirugía o, de acuerdo a los nuevos conceptos, ≤0,2 ng/ml y con enfermedad extracapsular mínima, deben mantenerse en vigilancia activa. Por otro lado, si existe en-

fermedad extracapsular difusa o extensa, RTXE constituye la conducta más aceptada.[73]

Si la dosificación de PSA postoperatorio es >0,2 ng/ml, o en casos con enfermedad mínima extracapsular o RTxE difusa, la terapia hormonal está indicada en función de la sospecha de enfermedad residual local o afectación sistémica, respectivamente.

Los pacientes operados que tengan infiltración en las vesículas seminales por lo general evolucionan con la progresión sistémica. Sin embargo, alrededor del 30% de ellos no progresan, lo que justifica el sistema de observación vigilante para casos seleccionados con otros factores pronósticos favorables. RTxE es una opción que se utiliza muy poco debido a los pobres resultados. En estos casos con infiltración de las vesículas seminales y elevación de PSA, la ablación androgénica complementaria puede ser importante, pero no se conoce el valor ideal de PSA que debe ser utilizado para su introducción.

El grado de anaplasia del tumor es un factor de riesgo, por eso es que debe interpretarse en conjunto con los demás factores pronósticos.

Cabe señalar que a pesar de la enfermedad localmente avanzada se asocia a altas tasas de progresión y el alto riesgo de muerte, este grupo de pacientes tiene la supervivencia global de diez años de 30 a 50%.

El tratamiento de CaP localmente avanzado se diagnostica clínicamente y es objeto de muchas discusiones, sin embargo, podemos ofrecer a los pacientes algunas alternativas terapéuticas, pero señalando que la monoterapia presenta los peores resultados.[75]

Analizaremos a continuación, cada opción terapéutica basada en las observaciones ya realizadas:

- Cirugía radical exclusiva
- RTxE exclusiva
- Terapia hormonal - bloqueo andrógeno exclusivo (HTx)
- Cirugía radical + HTx
- Cirugía radical + RTx
- RTx + HTx adyuvante ± neo-adyuvante

La *cirugía radical exclusiva* - en estos casos, se trata de una cirugía más amplia sin gran preocupación con la preservación de los nervios sensores erigentes. Tiene su uso limitado cuando el volumen de tumor pe-

queño y ausencia de histología desfavorable. La progresión bioquímica, en cinco años es de cerca de 50 a 70%.[76]

La *radioterapia exclusiva* - tiene demostrado resultados desalentadores. Con las tasas de supervivencia libre de enfermedad, en cinco años, en orden 10 a 20%.

Por otra parte, sus complicaciones no son despreciables, en una técnica conformacional se debe considerar el orden de preferencia mínima. El uso de RTxE con intensidad modulada permite una dosis más elevada, por encima de 75 Gy en el tumor, conservando los tejidos vecinos.[77]

El *bloqueo andrógeno exclusivo* - se usa cuando no hay intención de curación, dependiendo de las características del tumor o el paciente, con el objetivo reducir la morbilidad local y retrasar la aparición de metástasis.[78]

La *cirugía radical + HTX* - cuando el volumen del tumor es grande, hay compromiso de las vesículas seminales o presenta histología desfavorable, es fuertemente recomendado el uso de hormonoterapia adyuvante a la cirugía, a pesar de no ser la opción en la mayoría de los casos.

El uso de la cirugía HTX neoadyuvante, no muestra una mejoría de sobrevida.[79,80]

La *cirugía radical + RTX* - la radioterapia a menudo se recomienda en los casos en que la patología de la pieza quirúrgica de extracción muestra extensión extracapsular significativa con o sin elevación de PSA. El mejor momento para empezar con la radioterapia complementaria es cuando se adquiere la continencia. La infiltración de la vesícula seminal, en particular en su base de implantación en la próstata, es pasible de ser tratada con este tipo de asociación terapéutica.[81] Elevación tardía de PSA presupone recurrencia local y requiere ser tratado también con RTxE.

La *radioterapia + HTx* - comparado con la utilización de RTX solo contra su uso en combinación con ablación androgénica mostraron mejores resultados en el tratamiento del CaP localmente avanzado. Bolla probó que con el uso temprano de goserelina mantenida durante tres años, combinado RTX, hubo una supervivencia global del 78% x 62% sin el empleo de HTx y sobrevida específica de 94 y 79% respectivamente en los dos grupos. Con relación a los grupos de riesgo, los mayores beneficios se observaron en pacientes con alto riesgo.[82]

En la actualidad, las asociaciones de HTx neoadyuvante, concomitante y adyuvante RTX es la terapéutica preferencial de los urólogos.[82-84]

CaP metastásico (T1-4 N1 MO-1/T1-4 NO-1 M1)

Desde los años ‘40, la terapia de supresión androgénica ha sido el punto de referencia del tratamiento sistémico de CaP metastásico. Hoy en día, se sabe que la actividad funcional normal de la próstata depende de un delicado equilibrio de las hormonas producidas por el hipotálamo, la hipófisis y los testículos y en menor medida, por las adrenales.[85,86] *Figura 7.3*

La testosterona producida por los testículos se metaboliza en la próstata por la 5-a reductasa en dihidrotestosterona (DHT), el principal efector intracelular prostático. En el citoplasma, el receptor del andrógeno DHT interactúa y penetra en el núcleo de la célula. El receptor andrógenico activado se combina con secuencias específicas de ADN, llamados elementos sensibles del andrógeno, e influye sobre la expresión genética, estimula la síntesis de proteínas, tales como el PSA, y desencadena la proliferación celular. La ausencia de testosterona o de su acción intracelular induce el fracaso de las acciones citadas y la apoptosis celular, lo que implica la reducción del volumen prostático entre el 20 y el 50%, principalmente a expensas de la eliminación de las células epiteliales. Lo mismo parece ocurrir con las metástasis prostáticas.[86]
A pesar de los esfuerzos en el diagnóstico precoz del CaP, hasta un 30-40% de los cánceres clínicamente localizados progresarán. Por otra parte, el diagnóstico de casos nuevos metastásticos está disminuyendo y, hoy en día, en algunas regiones, su prevalencia es de alrededor de 10% al momento del diagnóstico.

Terapia de supresión androgénica (SRT)

Las estrategias terapéuticas destinadas a disminuir o la ablación de la producción, o incluso bloquear la acción de la testosterona ha conseguido respuesta favorable en pacientes con CaP en el orden del 80 a 90%. Desgraciadamente, por regla general, estos resultados son temporales y la mayoría de los pacientes experimentan progresión de la enfermedad tornándose en resistente a la manipulación hormonal en 18 meses a 24 meses. En este punto de los resultados clínicos, las opciones terapéuticas son limitadas y el pronóstico es pobre, con una supervivencia media no superior a 12-16 meses.[87]

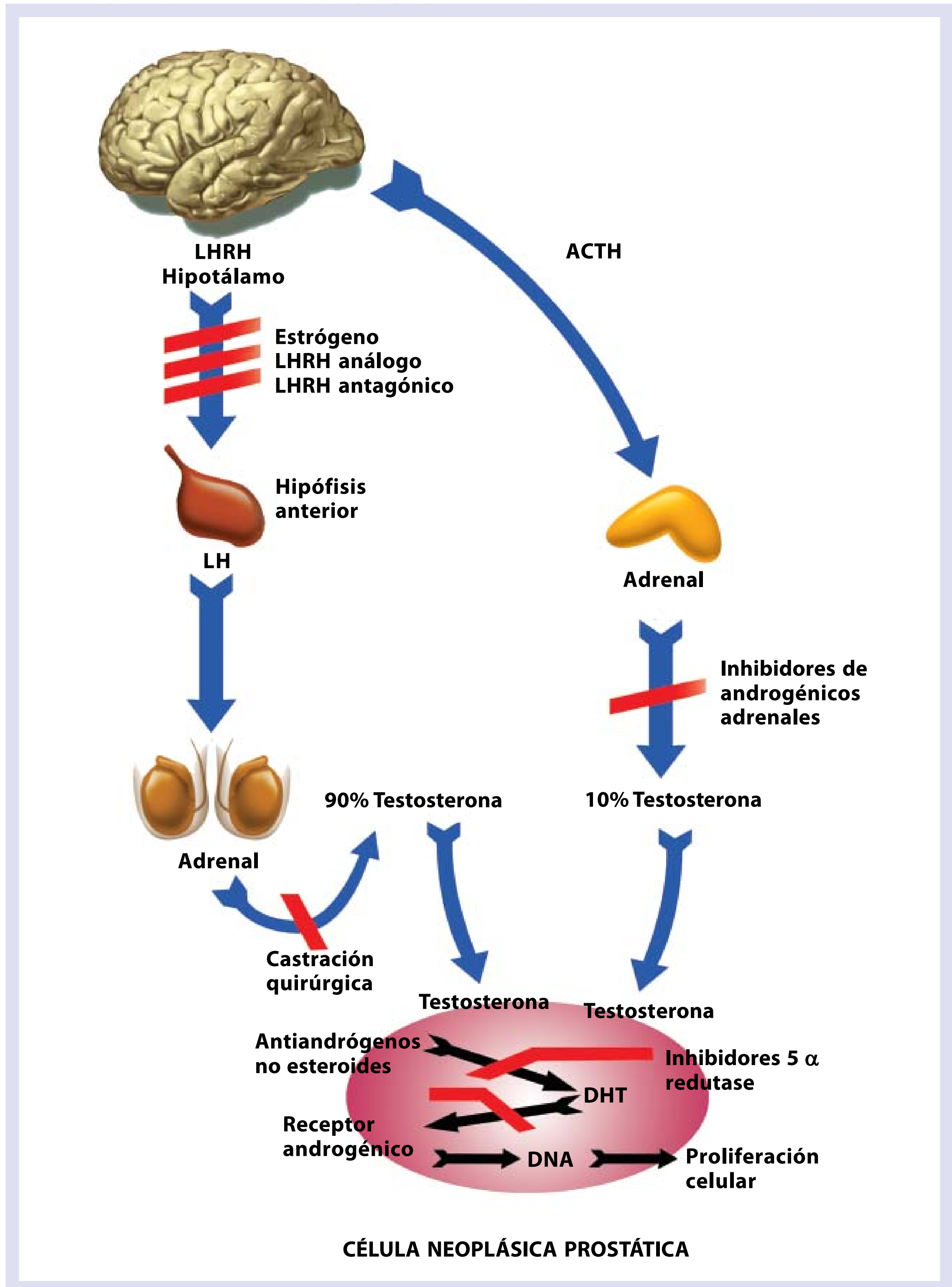


Figura 7.3 Interrelaciones hormonales de la próstata.[70-71]

La TSA ideal para el tratamiento del CaP es aún motivo de debate. Buscando inhibir la progresión de la enfermedad y mejorar la supervivencia, la modalidad terapéutica hormonal depende de la edad del paciente, su calidad de vida, su estado clínico, su costo y los efectos tóxicos de la terapia, siempre teniendo en cuenta las opiniones del individuo y/o sus familias. **Algoritmo VIII**

Existen controversias en relación con el momento ideal para comenzar el tratamiento, pero la tendencia ahora es el inicio temprano de la terapia de supresión androgénica.[88-90]

Otro punto de debate es la duración de la administración de los mismos. Hay evidencia de buenos resultados con el tratamiento intermitente en los casos favorables. Vale nombrar, el uso continuado de bloqueo andrógeno de larga duración es acompañado de efectos adversos que interfieren negativamente en la calidad de vida del paciente.[91] *Tabla 7.9*

Entre los muchos enfoques descritos para detener la producción y/o el orden acción de la testosterona para controlar el CaP metastásico, se destacan:

- Eliminación de la producción de testosterona testicular mediante la extirpación quirúrgica de los testículos;
- supresión de la liberación de LH hipofisaria por el uso de agonistas LH-RH que promueven la baja regulación de la glándula pituitaria o el uso de antagonistas de LH-RH que inhiben directamente la estimulación de la hipófisis;
- bloqueo de la unión de DHT intercelular a los receptores hormonales citoplasmáticos, con antiandrógenos;
- la inhibición de los andrógenos suprarrenales;
- la inhibición de la enzima 5-a reductasa, que convierte la testosterona en DHT.

Tabla7.9. **Los efectos adversos de la terapia de supresión androgénica en CaP**[91,92]
• Pérdida de la libido y la erección
• Ondas de calor
• La ginecomastia y dolor en el pezón
• Anemia
• Pérdida ósea
• Astenia
• Depresión
• Hepatotoxicidad
• Diarrea

Estas formas de TSA se aplican generalmente en régimen de monoterapia.[77] Estudios recientes comparando orquiectomía isolada contra el bloqueo androgénico máximo (BAM) -por la asociación con un antiandrógeno con el fin de inhibir la participación de la hormona suprarrenal– no demostraron ninguna ventaja para la supervivencia del grupo sometido a BAM. Por otro lado, incluso hay alguna evidencia de que el uso a largo plazo de la BAM se acompaña de deterioro en la calidad de vida en comparación con la monoterapia.[88]
En situaciones especiales, cuando la esperanza de vida es limitada y el cáncer es menos agresivo, o es el deseo del paciente, cabe el régimen de la vigilancia activa.
En el cáncer de próstata metastásico en tratamiento de supresión androgénica por lo general, hay progreso hacia la independencia de la hormona en unos dos años.[93,94] **Algoritmo IX**
El primer paso antes de la elevación del PSA es determinar los niveles séricos de testosterona en sangre, pues puede estar ocurriendo un uso inadecuado de la medicación y que no estaría en niveles de castración, es decir, por debajo de 50 mg/ml. En tales casos, la orquiectomía debe ser considerada después de la verificación de la terapia en uso.
El aumento de PSA asociado a niveles séricos de testosterona comparables con la castración define el cáncer hormono-refractario. Los pacientes tratados con monoterapia - el uso de la orquiectomía o análogo LH-RH – deben cambiar para el bloqueo androgénico máximo por medio de la asociación con un anti-andrógeno. Por otra parte, los casos bajo BAM tendrán la retirada del antiandrógeno, ya que puede estar ejerciendo un efecto paradojal.[92]

Después de algún tiempo, en general al menos de cuatro meses, el PSA puede volver a elevarse. Varias opciones terapéuticas, todas de efecto parcial y transitorio, se pueden introducir, como la terapia hormonal de segunda línea, la quimioterapia y el uso de corticoides.
El uso de bifosfonatos no interfiere en la evolución del tumor, pero este ácido zoledrónico en esta fase tiene particular importancia en la preservación de la integridad ósea y el tratamiento del dolor oriundo de la metástasis.[95,96]
El tratamiento de los pacientes con CaP hormono-independiente es complejo, multidisciplinar y poco se puede hacer con el fin de ser curado, sin embargo, la actitud humana del urólogo de acompañamiento y de apoyo clínico y emocional representa uno de los pilares del acto médico.

Quimioterapia

Hasta recientemente el CaP era considerado quimiorresistente a los diferentes agentes empleados solos o en combinación. Entre los fármacos probados inicialmente se incluyen doxorrubicina, mitomicina y la estramustina con tasas de respuesta terapéutica entre el 4,5 y el 8,7%.
En los últimos años de la década del ‘90, la mitoxantrona mostró que la quimioterapia en CaP podría tener valor terapéutico, presentando resultados significativos en el control del dolor, en asociación a prednisona.
Desde el año 2004, dos estudios aleatorios han cambiado las perspectivas del empleo de la quimioterapia en el tratamiento de CaP hormonoresistente.[97] La primera de éstas es evaluar comparativamente la eficiencia del uso de docetaxel y estramustina contra mitoxantrona y prednisona. La sobrevida mediana en el grupo de docetaxel fue de 19 meses contra 15 meses, valores que representan significancia estadística. Por otra parte, la mejora en la calidad de vida de los pacientes que recibieron taxol fue significativamente mayor que el grupo de mitoxantrona, a pesar de su mayor toxicidad durante la fase de administración.[98]
El otro estudio utilizó tres brazos, cada uno con prednisona. En dos, empleó docetaxel cada tres semanas o semanalmente en el tercero, que se utiliza mitoxantrona cada tres semanas. Los pacientes fueron asignados al azar al primer brazo tenían una supervivencia significativamente mayor (beneficio de 24%) mejor control del dolor y una mejor respuesta terapéutica, según lo medido por PSA.

Recientemente se demostró que pacientes que no responden al tratamiento con docetaxel pueden presentar aumento de sobrevida cuando son medicados con abiraterona o cabazitaxel.[99.100]

Inmunoterapia

Sipuleucel T (Provenge) fue recientemente descripto como «vacuna para el cáncer» y aprobado por el FDA como una nueva forma de inmunoterapia celular autóloga para el tratamiento de CaP metastático refractario o tratamiento hormonal [CAPHR].

Sipuleucel T es hecho por colecta selectiva de leucocitos obtenidos por leucoferese, realizada 2 a 3 días antes de la inyección intravenosa. Una vez colectadas, estas células son enviadas al laboratorio Dendreon (que retiene la patente de la vacuna) y combinadas con una proteína ligada a un estimulante del sistema inmune, a saber, fosfatase ácida prostática y factor de citosina estimuladora de macrófagos y granulocitos. Este procedimiento demora cerca de 4 horas. El producto es [re] enviado al médico del paciente y el tratamiento completo incluye 3 dosis suministradas con intervalos de 15 días cada una.

Estudio randomizado de fase 3 con 512 pacientes demostró que la sobrevida global fue de 25.8 meses para aquellos que recibieran la vacuna comparado con 21.7 meses en el grupo placebo. Curiosamente, no existió aumento en la sobrevida de cáncer específica, lo que sugiere que existe otro mecanismo de acción oncológica diferente de los quimioterápicos, pero no está aclarado definitivamente.[101]

Otra vacuna con características distintas también indicada para pacientes con CAPHR sigue estando en estudio (Prost Vac). En estudio multicéntrico fase 2, 30% de los pacientes que recibieron la vacuna estaban vivos después de 3 años de seguimiento comparados con solamente 17% del grupo placebo (sobrevida media de 25 *versus* 16 meses $p<0.01$). También en este caso hubo aumento de sobrevida global y no de sobrevida cáncer específico demostrando que parece existir un mecanismo común para esta clase terapéutica.[102]

Metástasis óseas

La mayoría de los pacientes con CaP avanzado padece metástasis óseas, una forma incurable de progresión que se asocia con una mortalidad significativa.

La metástasis óseas en el CaP son mixtas, conteniendo elementos osteoblásticos y osteolíticos. El aumento de la población y la actividad de los osteoblastos, así como la actividad osteoclástica en la periferia de las lesiones osteoblásticas, conduce a un desequilibrio del hueso y se origina potencialidad de fractura espontánea.[103]
Ciertas sustancias en el grupo farmacológico de los bifosfonatos han recibido recientemente la prominencia en el manejo terapéutico de la enfermedad tumoral ósea al actuar sobre la osteólisis.[95,96] *Tabla 7.10*

Tabla 7.10 - **Mecanismo de acción de bifosfonatos**[95,96]

- Inhibición de células cancerosas que se unen a la matriz ósea.
- Promoción de la apoptosis de los osteoclastos.
- Inhibición de la formación y migración de osteoclastos.
- Inhibición de matriz de las metaloproteinasas (MMPs) y reabsorción ósea.
- Promoción del crecimiento y diferenciación de célula pre-osteoblastica (*in vitro*).

La potencia relativa de cada uno de los bifosfonatos se determina por los cambios en su estructura molecular que repercuten en la afinidad por la superficie mineral ósea. Cuanto mayor sea la capacidad del medicamento para inhibir la adherencia de las células tumorales a la zona de la corteza y en el área del hueso trabecular, mayor será la eficiencia de la terapéutica para promover la metástasis ósea. Son empleados para reducir el riesgo de fracturas, dolor óseo e hipercalcemia.
De las tres generaciones de los bifosfonatos – primer generación: clodronato; segunda generación: pamedronato y tercera generación: ácido zoledrónico, el último es el más potente. Tiene un uso limitado en las personas con discapacidad renal.[96,104]

Control del dolor y cuidados paliativos

El dolor óseo es el problema común más frecuente en etapas avanzadas de CaP. En esta situación, se recomienda que un grupo multidisciplinar de cuidados paliativos, integre la atención a los pacientes. Los objetivos de esta fase son el control de las funciones de mantenimiento y movilidad física para la preservación de la integridad ósea y la capacidad de disfrutar de una «buena» calidad de vida.

Varios factores son responsables para el desarrollo, entre ellas las causas psicológicas y físicas, tales como la ansiedad, la ira y la depresión. *Figura 7.11*

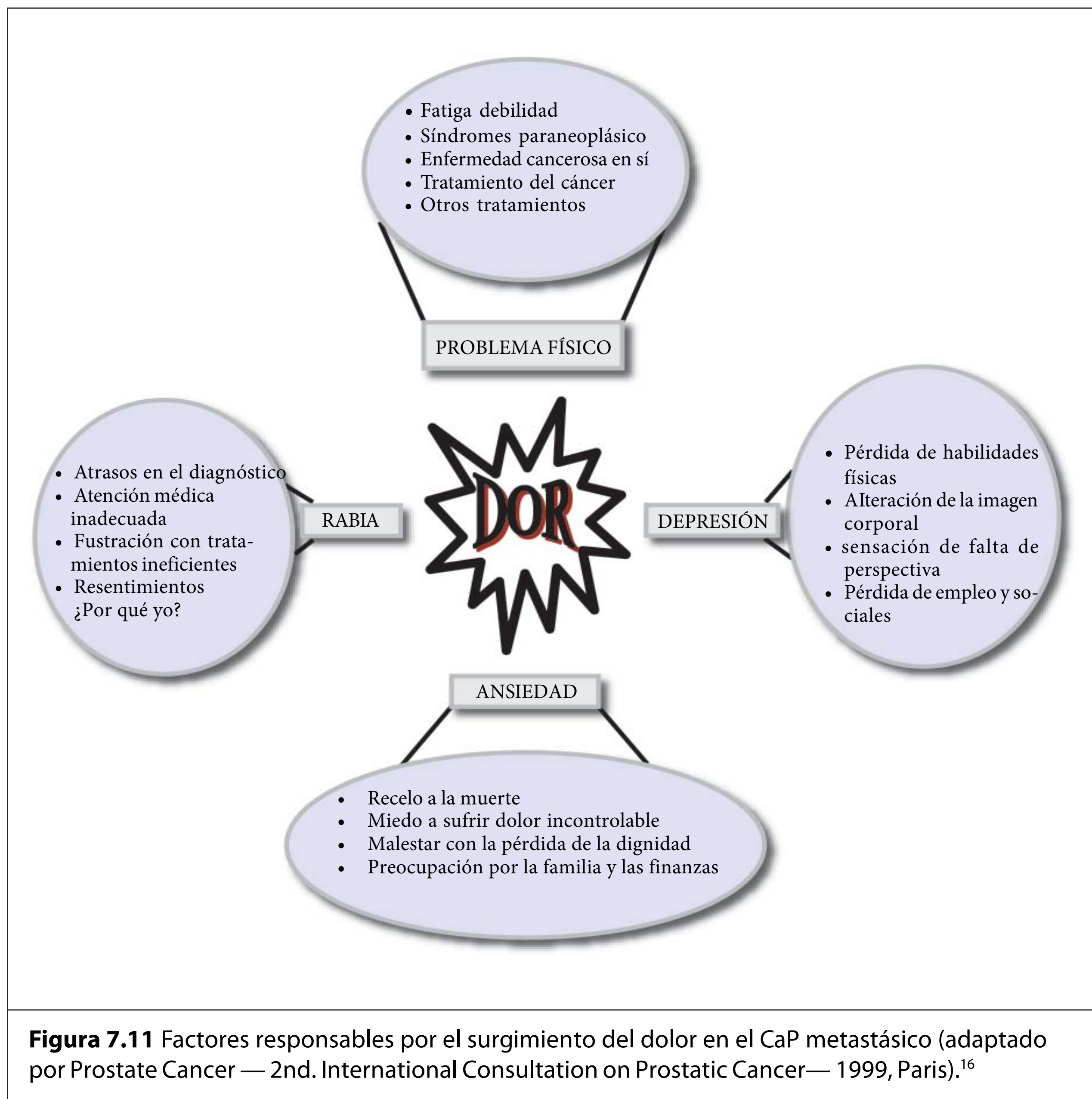


Figura 7.11 Factores responsables por el surgimiento del dolor en el CaP metastásico (adaptado por Prostate Cancer — 2nd. International Consultation on Prostatic Cancer— 1999, Paris).[16]

Así, los analgésicos simples, tales como la aspirina, dipirona, el paracetamol y metamizol, y las drogas antiinflamatorias no hormonales (AINES) constituyen el primer escalón terapéutico. Corticosteroides, agentes ansiolíticos, antidepresivos, fenotiazinas y otros fármacos psicotrópicos se utilizan como adyuvantes. Los opioides leves, como la codeína o potentes como la morfina, están indicados para el dolor persistente y más intenso. *Figura 7.12*

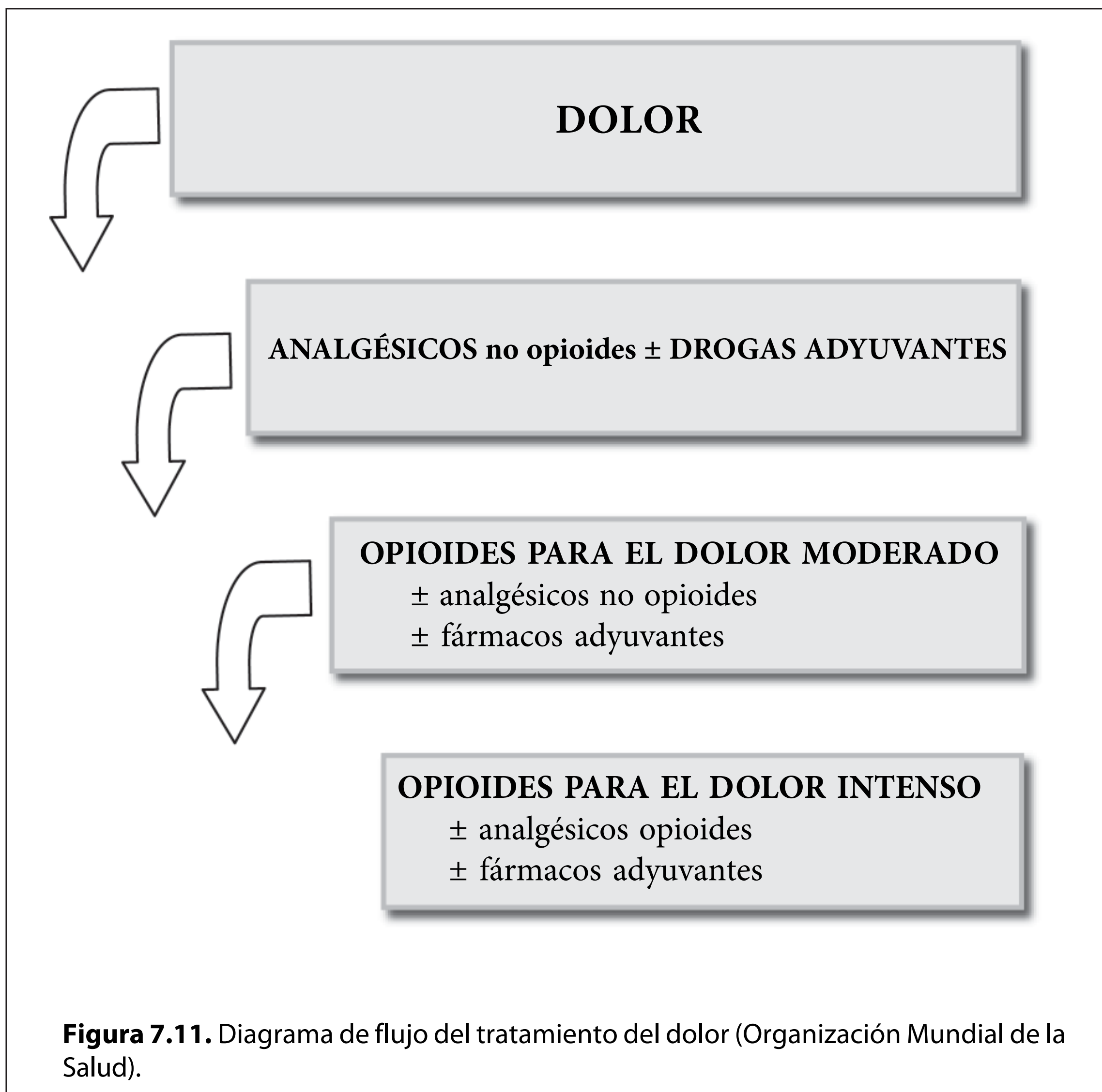


Figura 7.11. Diagrama de flujo del tratamiento del dolor (Organización Mundial de la Salud).

Para alivio del dolor en metástasis óseas localizadas, la radioterapia focal se indica, como en el caso de la compresión de la médula ósea, asociada con la cirugía de columna eventualmente.
Las metástasis diseminadas pueden ser abordadas por vía intravenosa radioisótopos como el estroncio-89 o el samario-153, que temporalmente alivian el dolor.[105]
Las obstrucciones el tracto urinario alto o infravesical son tratados a través de procedimientos clínicos y quirúrgicos urológicos, pero es esencial antes de efectuarlos, avalar el cuadro clínico y ponderar con el paciente o tutor de los beneficios y los riesgos involucrados.

Seguimiento

Los esquemas de seguimiento clínico de los pacientes con CaP sometidos a las diversas formas de tratamiento no son las mismas para todos y debe ser adaptado a las características del tumor, las condiciones clínicas de los pacientes y las capacidades del servicio médico.[106] *Tabla 7.12*

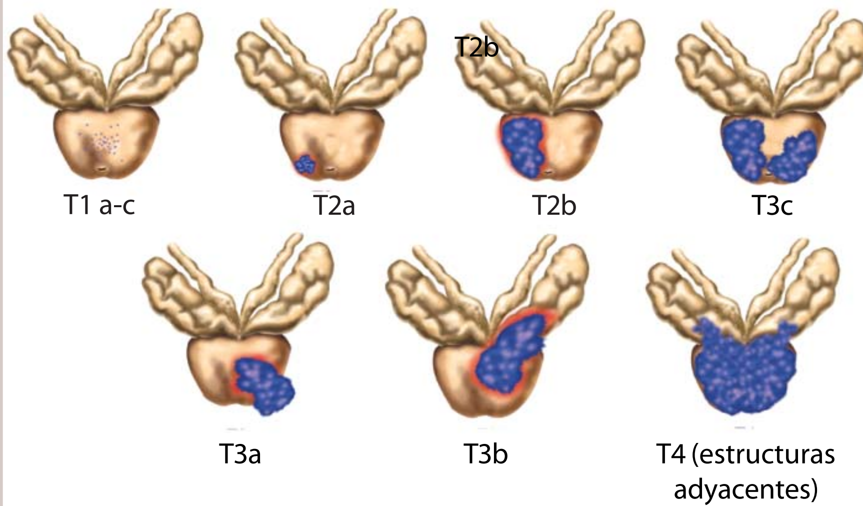
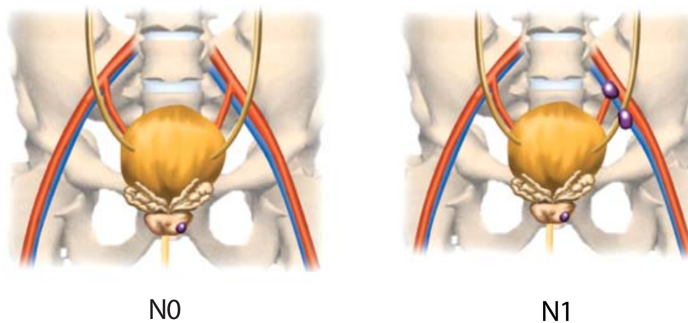
Tabla 7.12. **Seguimiento recomendado para los pacientes con cáncer de próstata** *

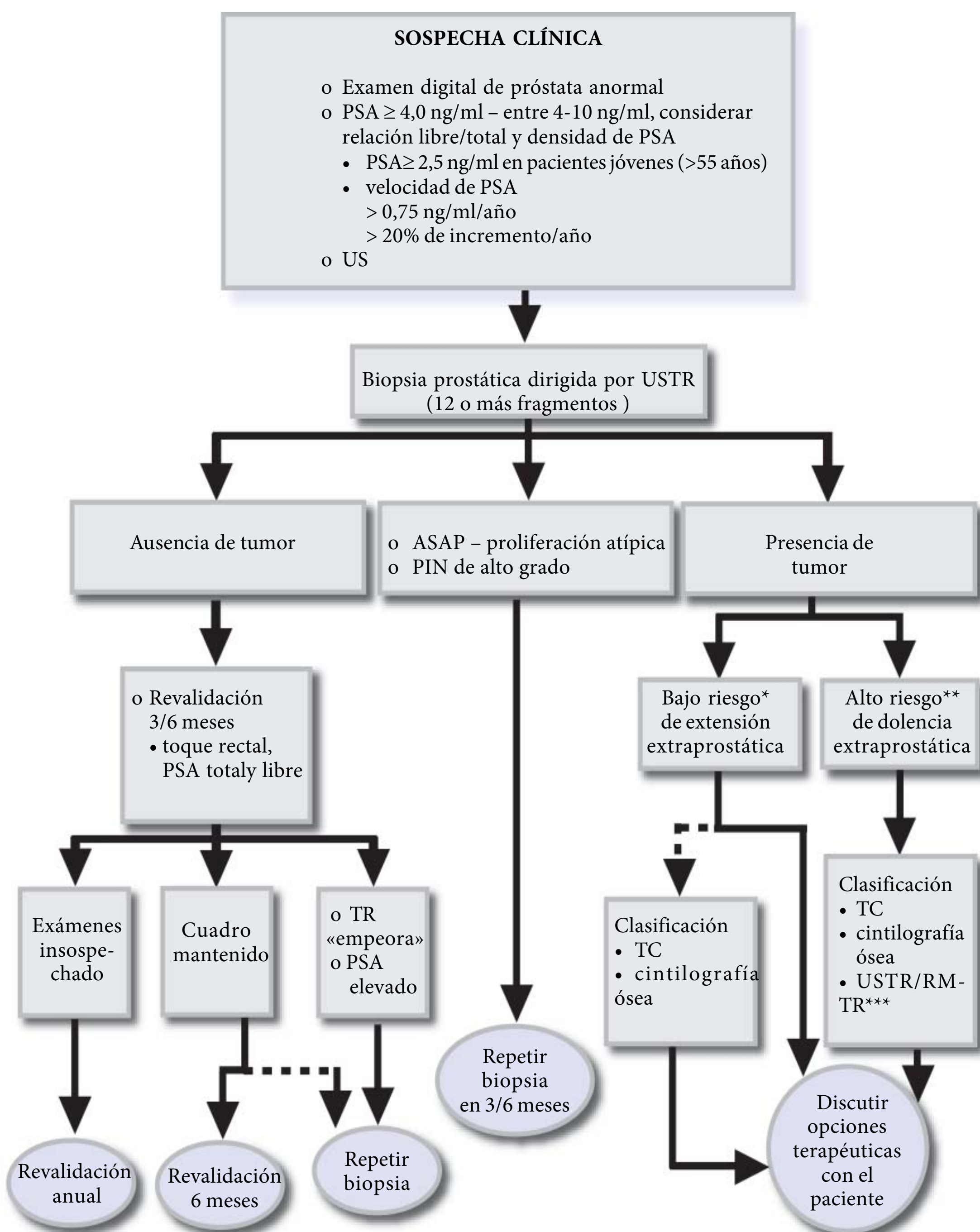
	CONDUCTA	**INTERVALO DE TIEMPO**			
		1º AÑO	**2º AÑOS**	**2º-5º AÑOS**	**> 5º AÑO**
PROPEDÉUTICA	Examen físico y PSA	3/3 meses	4/4 meses	6/6 meses	Anual
	US	6/6 meses	Anual	Anual	Anual
	Cintilografía ósea **	Anual	Anual	Anual	Anual
	Radiografías del pecho	Anual	Anual	Anual	Anual
	Fosfatasa alcalina (Tumores metastásicos)	6/6 meses	Alternado	Anual	Anual

* Deberá ser adaptado a cada caso.
** En función del PSA (si es indetectable, no es necesario), de los niveles fosfatasa alcalina, y la presencia de dolor óseo.

Carcinoma de Próstata

Sistema de clasificación TNM 2002

T	
N	
M	

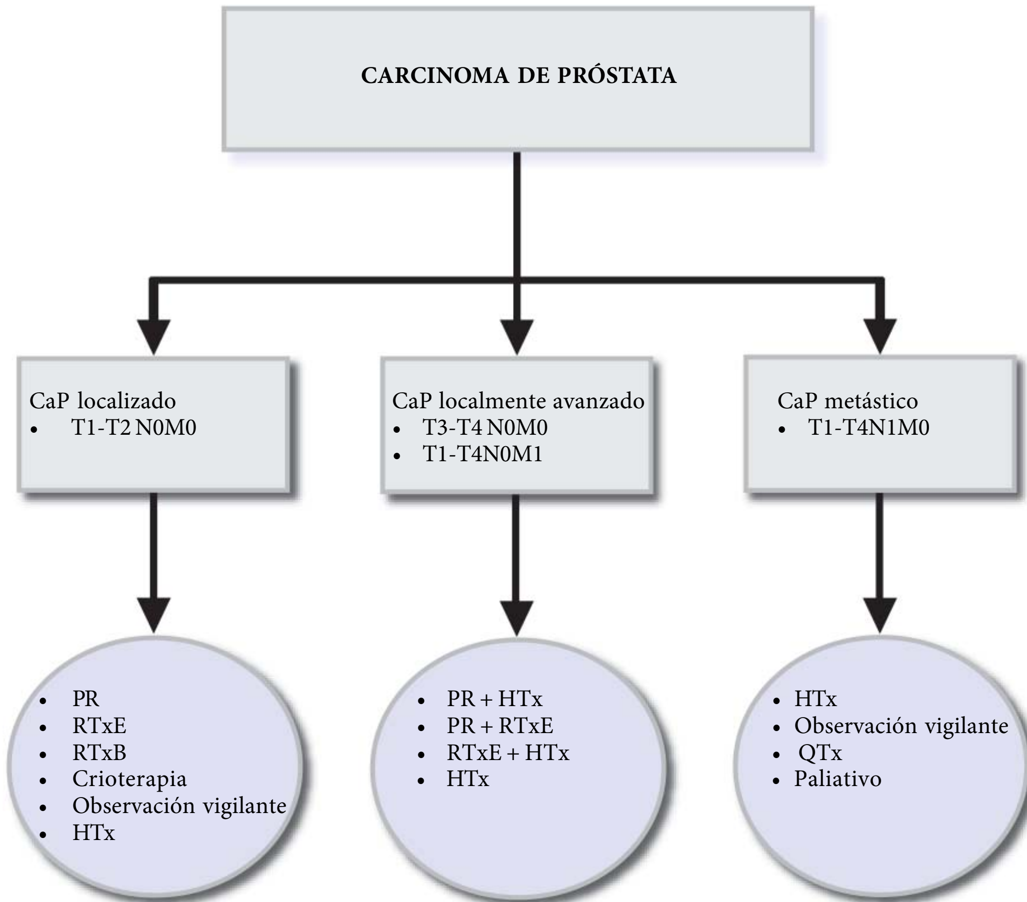


*PSA <10 ng/ml y Gleason <= 6 y TR normal
** PSA >= ng/ml y Gleason >= 7 o TR con límites imprecisos
***Útil en clasificación local: sospecha de extensión extracapsular o infiltración de vesículas seminales

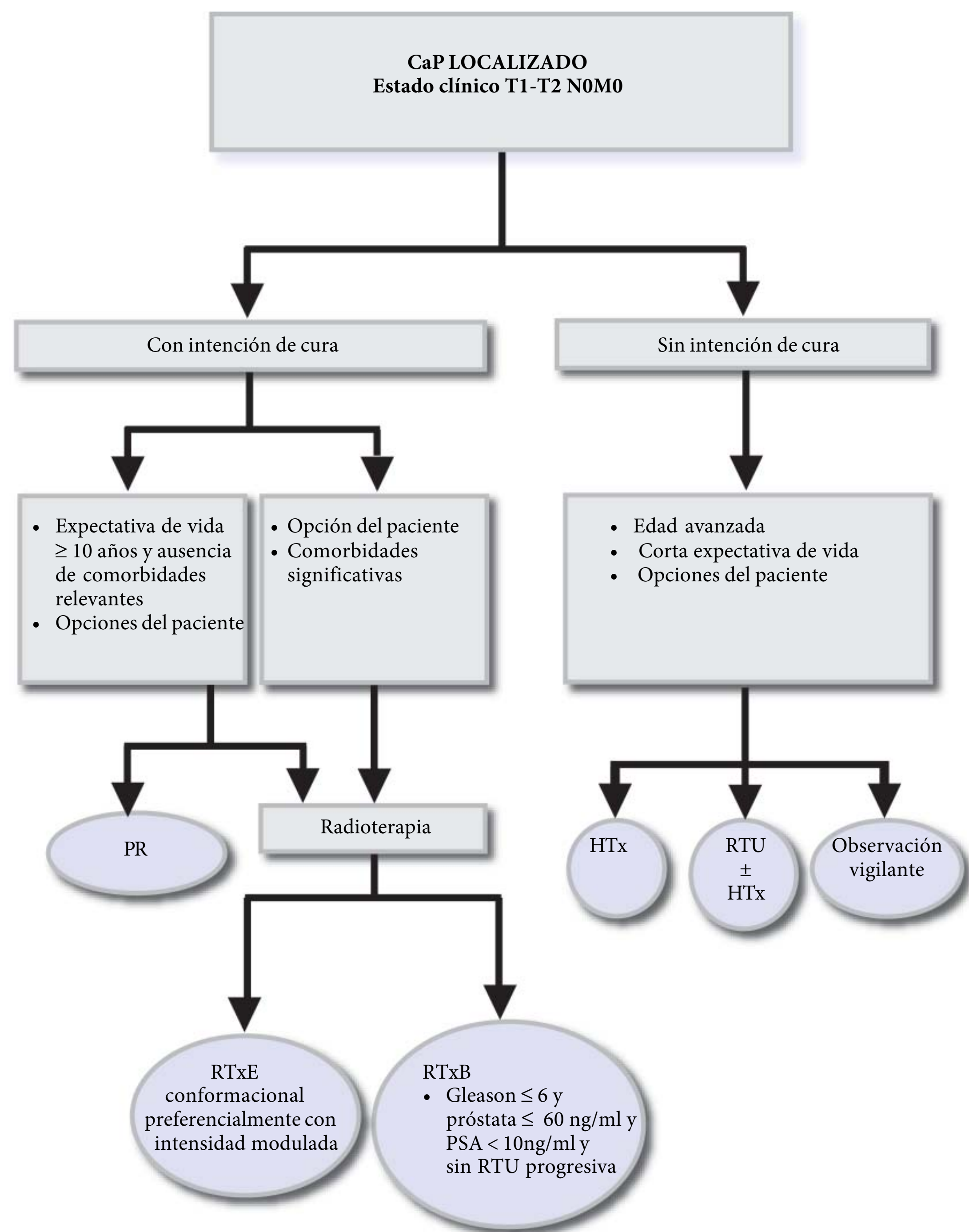
Algoritmo II

CARCINOMA DE PRÓSTATA

VISIÓN GENERAL TRATAMIENTO



*PR = prostatectomía radical; RTxE = radioterapia externa; RTxB = braquiterapia; HTx = terapia de deprivación androgénica.

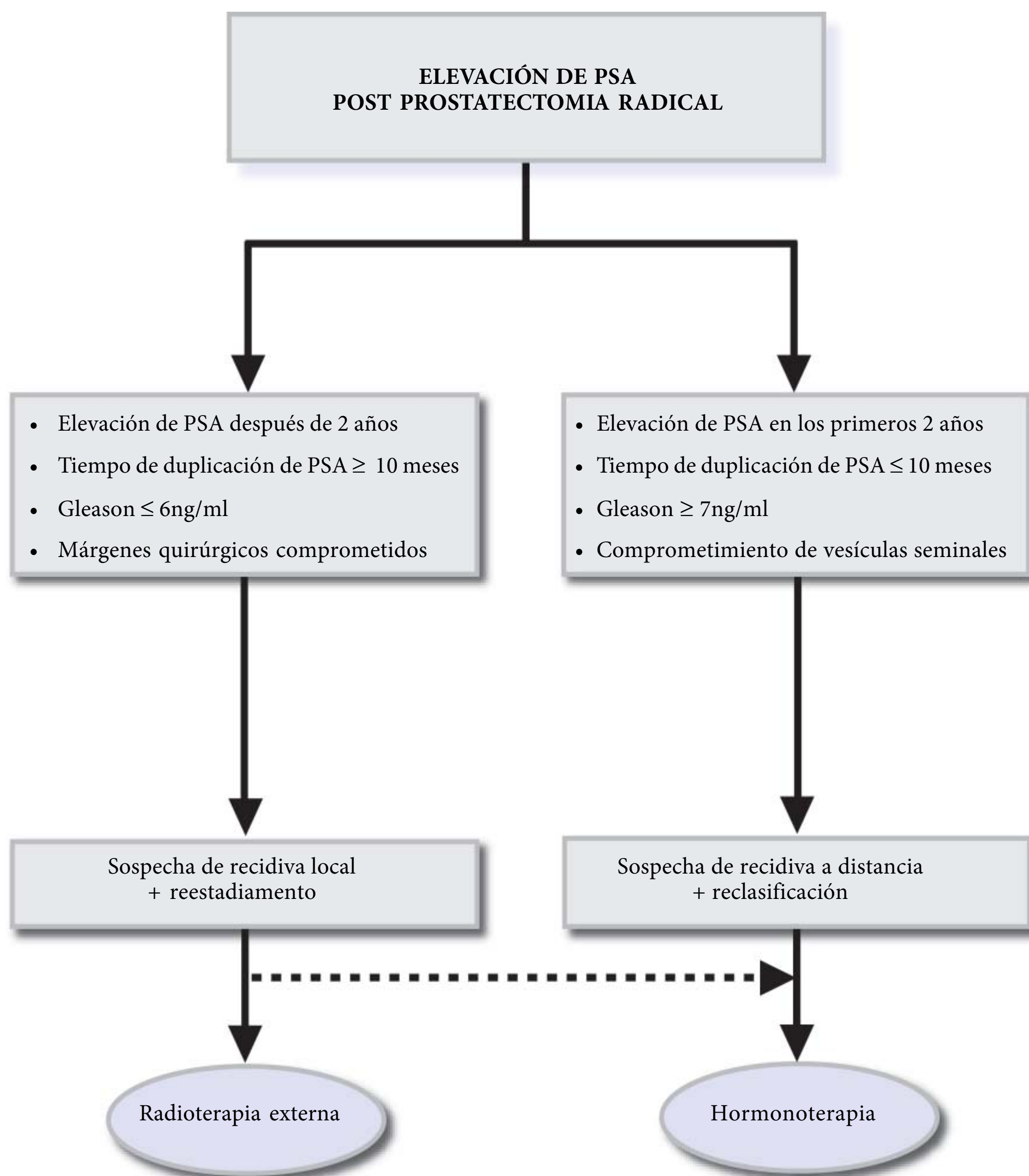


*PR: prostatectomía radical; RTxE = radioterapia externa; RTxB = braquiterapia; HTx = terapia de deprivación androgénica.

Algoritmo IV

CARCINOMA DE PRÓSTATA

RECURRENCIA BIOQUÍMICA POST PROSTACTETOMIA RADICAL TRATAMIENTO

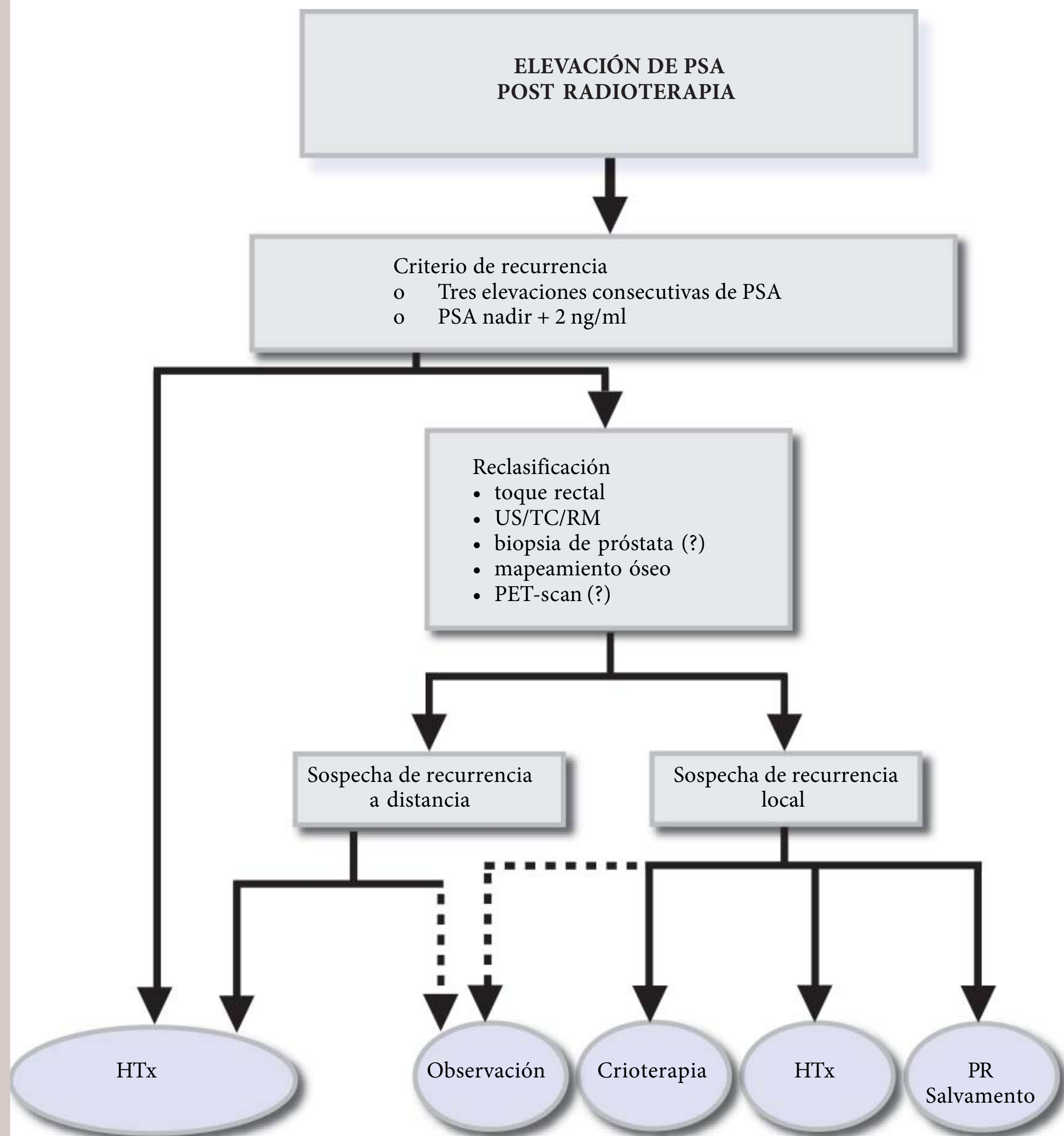


*PR: prostatectomía radical; RTxE = radioterapia externa; RTxB = braquiterapia; HTx = terapia de deprivación androgénica.

Algoritmo V

CARCINOMA DE PRÓSTATA

RECURRENCIA BIOQUÍMICA DESPUES DE RADIOTERAPIA TRATAMIENTO

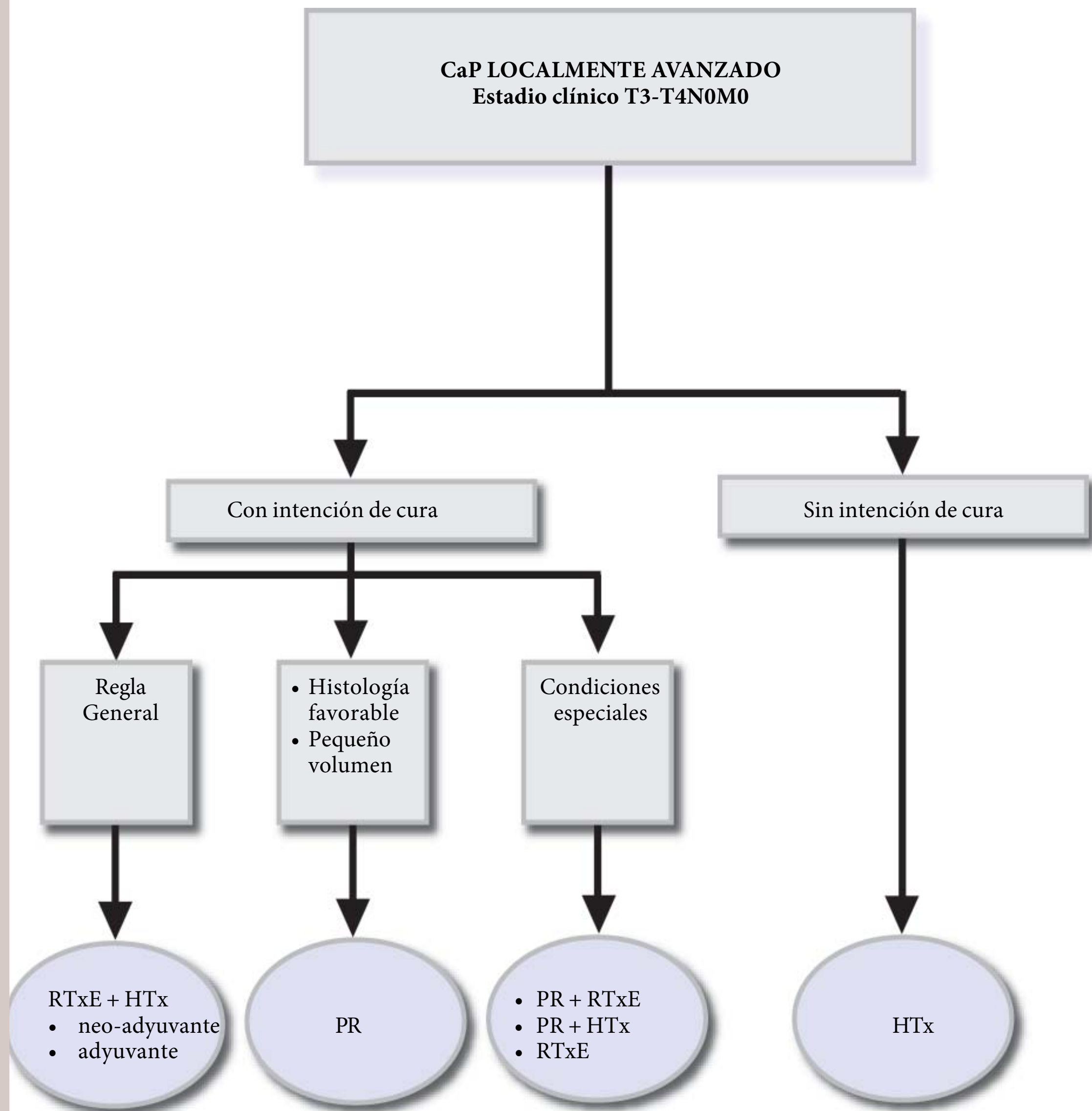


*PR: prostatectomía radical; RTxE = radioterapia externa; RTxB = braquiterapia; HTx = terapia de deprivación androgénica.

Algoritmo VI

CARCINOMA DE PRÓSTATA

CaP LOCALMENTE AVANZADO
ESTADIO PATOLÓGICO cT3-T4 N0M0
TRATAMIENTO

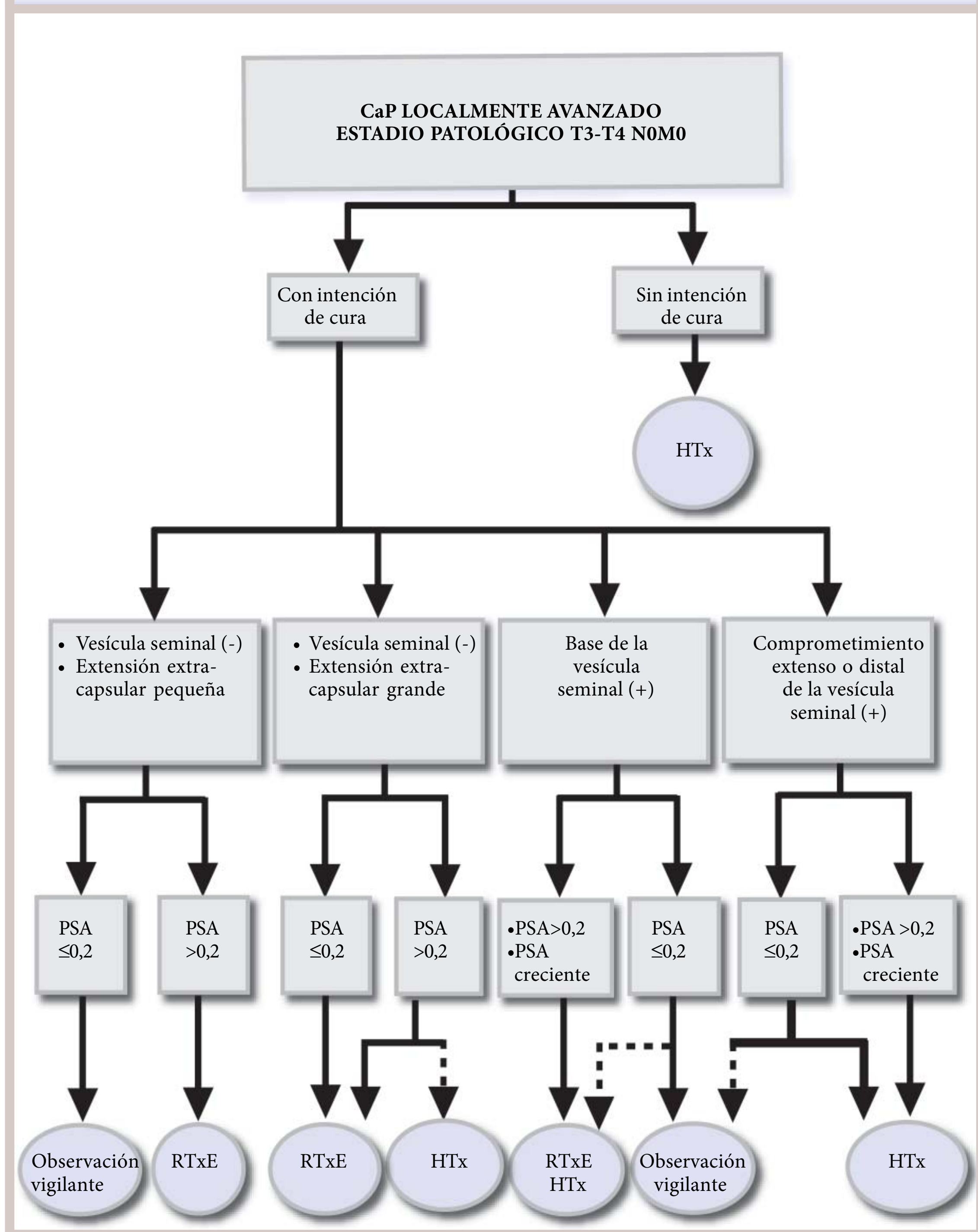


*PR: prostatectomía radical; RTxE = radioterapia externa; RTxB = braquiterapia; HTx = terapia de deprivación androgénica.

Algoritmo VII

CARCINOMA DE PRÓSTATA

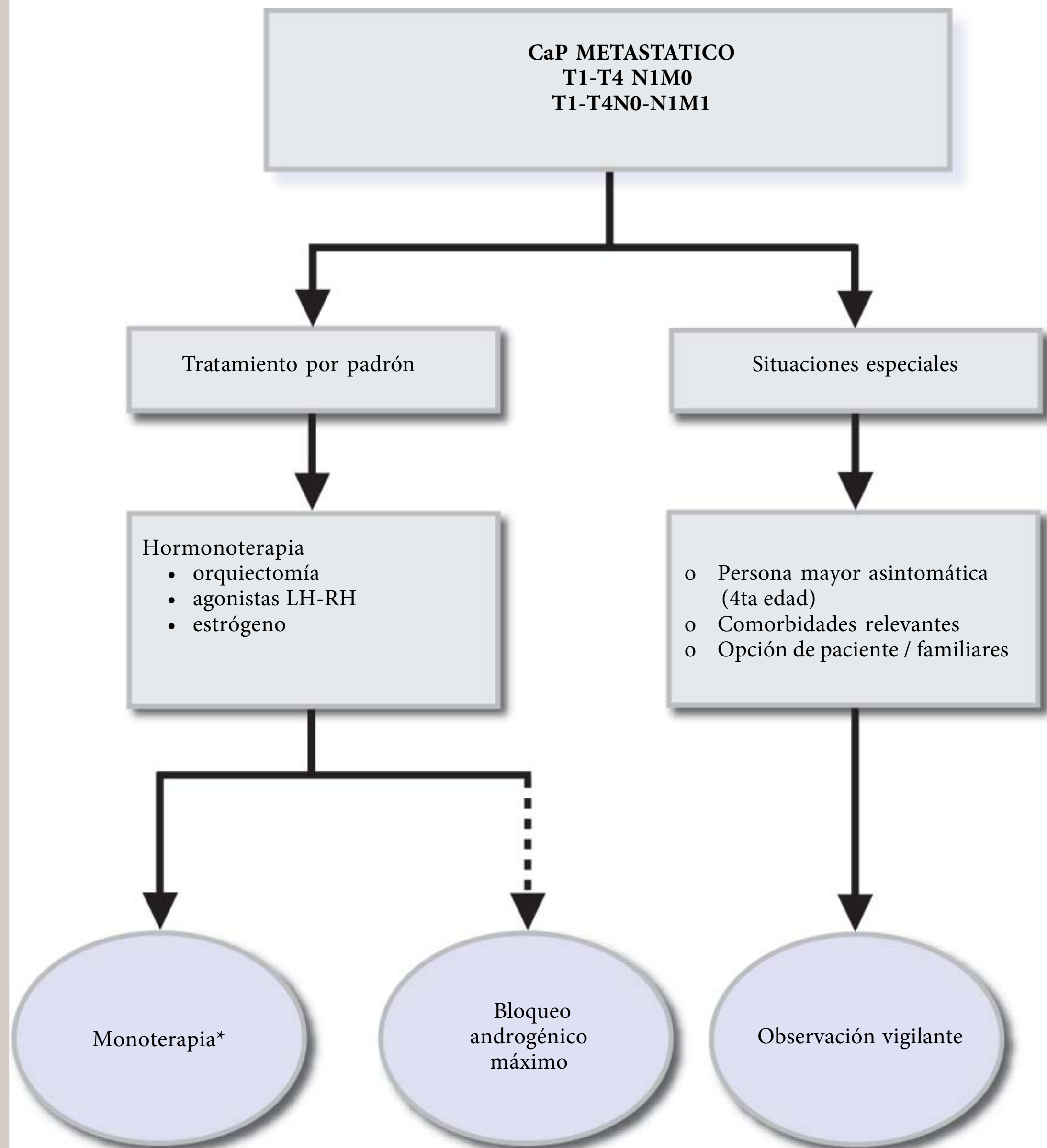
CaP LOCALMENTE AVANZADO ESTADIO PATOLÓGICO T3-T4 N0M0 TRATAMIENTO



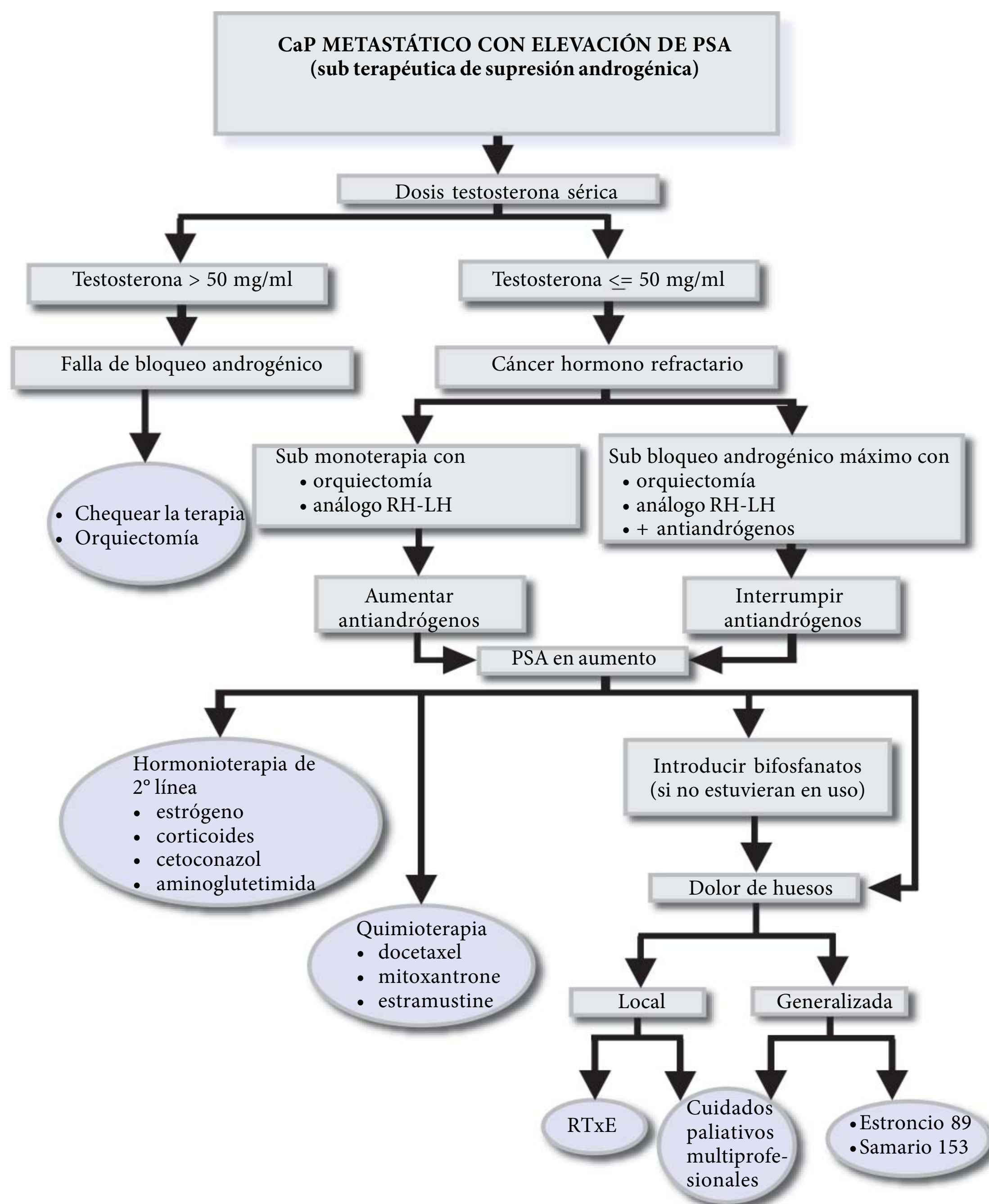
Algoritmo VIII

CARCINOMA DE PRÓSTATA

DOLENCIA METASTATICA TRATAMIENTO

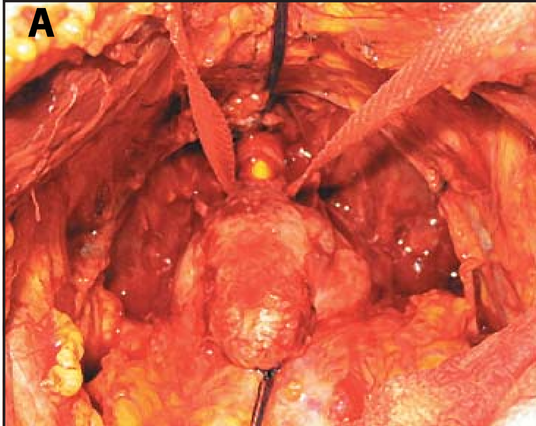


*Considerar el empleo intermitente de bloqueo androgénico.



Algoritmo IX
CARCINOMA DE PRÓSTATA
ESCAPE BIOQUÍMICO DE LA DOLENCIA METASTATICA SUB TERAPIA HORMONAL TRATAMIENTO
CaP METASTÁTICO CON ELEVACIÓN DE PSA (sub terapéutica de supresión androgénica)
Dosis testosterona sérica
Testosterona > 50 mg/ml
Testosterona <= 50 mg/ml
Falla de bloqueo androgénico
Cáncer hormono refractario
• Chequear la terapia • Orquiectomía
Sub monoterapia con • orquiectomía • análogo RH-LH
Sub bloqueo androgénico máximo con • orquiectomía • análogo RH-LH • + antiandrógenos
Aumentar antiandrógenos
Interrumpir antiandrógenos
PSA en aumento
Hormonioterapia de 2° línea • estrógeno • corticoides • cetoconazol • aminoglutetimida
Introducir bifosfanatos (si no estuvieran en uso)
Quimioterapia • docetaxel • mitoxantrone • estramustine
Dolor de huesos
Local
Generalizada
RTxE
Cuidados paliativos multiprofe-sionales
• Estroncio 89 • Samario 153

IMÁGENES ILUSTRATIVAS



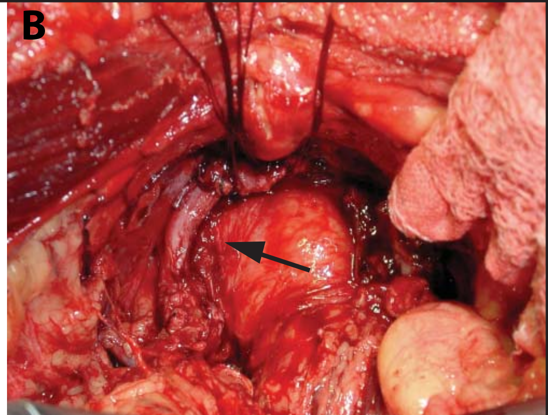
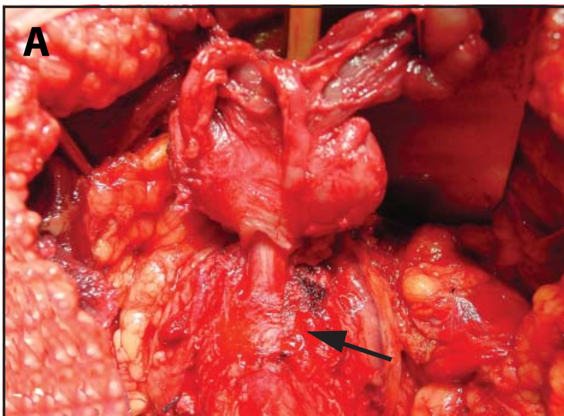


Imagen 7.1
A: sección uretral. **B:** prostactectomía radical con preservación de cierre vasculonervoso (flecha).



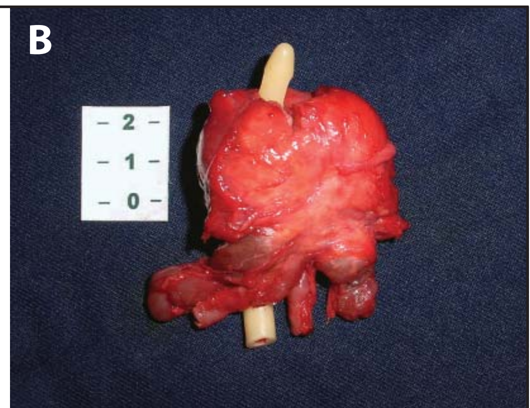


Imagen 7.2
Prostactectomía radical. **A:** Retirada de próstata, de las vesículas seminales y de los conductos eyaculadores. Flecha demuestra uretra prostática junto a vejiga, con preservación del colo vesical. **B:** Vista posterior de peca quirúrgica.

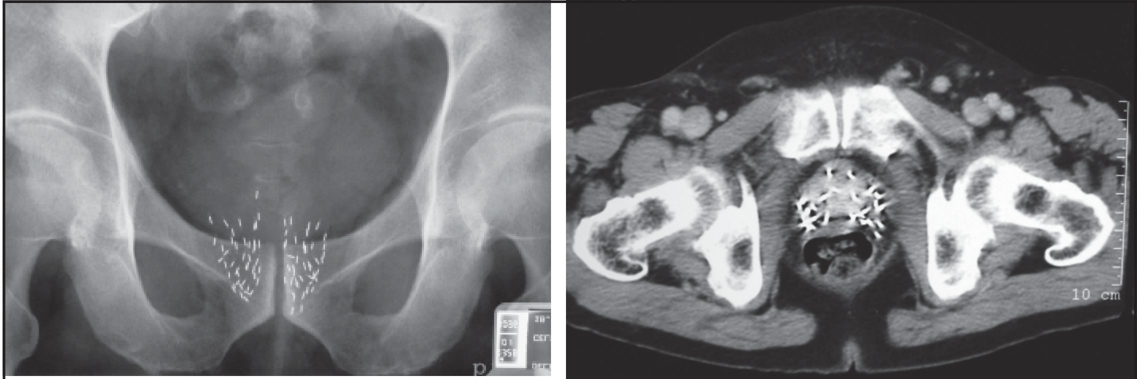


Imagen 7.3
Braquiterapia de próstata. A: radiografías simples de pelvis demuestra la posición de las sementes radioactivas. B: Tomografía pélvica con las sementes intraprostáticas.

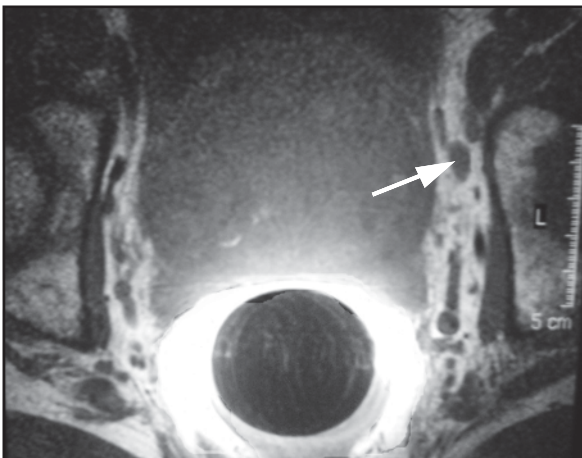


Imagen 7.4
Resonancia magnética con bobina endorrectal. Presencia de linfonodos pélvicos (flecha).

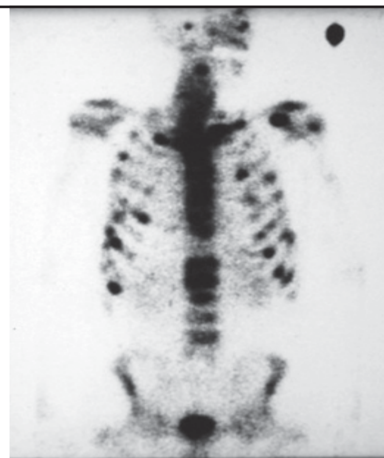


Imagen 7.5
Cancer de próstata metastático. Mareamiento óseo con lesiones hipercaptantes.

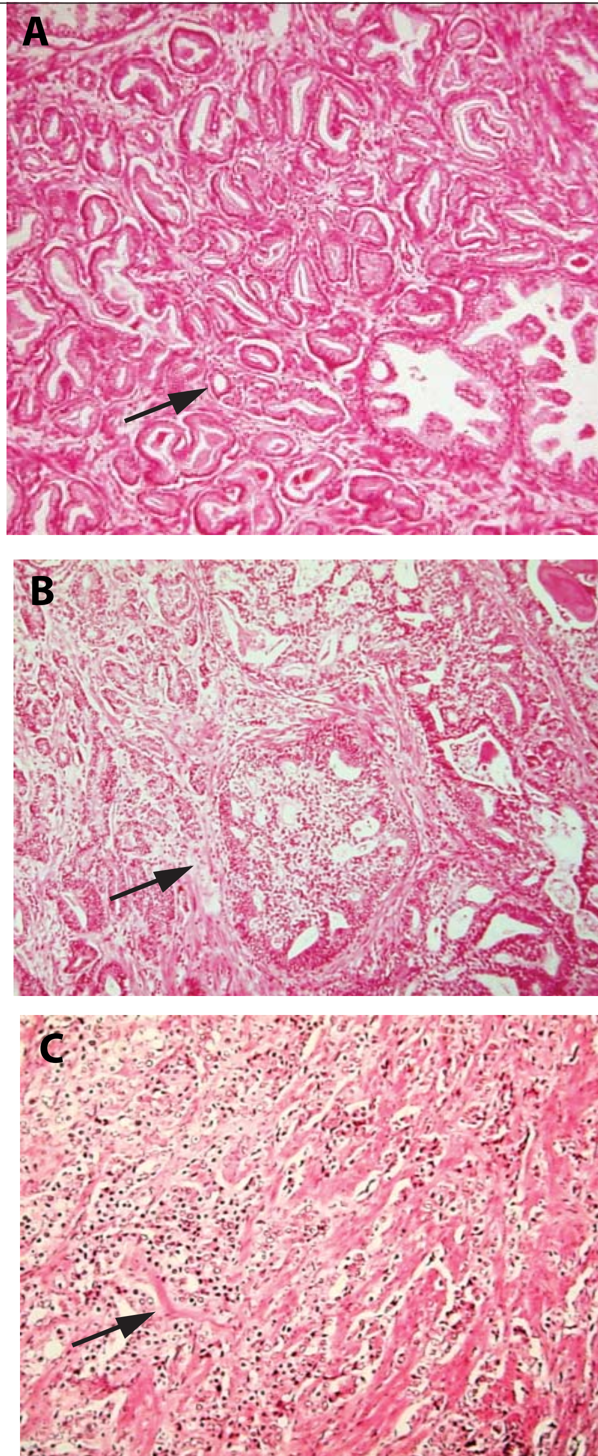


Imagen 7.6 Adenocarcinoma de próstata. **A**: Tumor bien diferenciado – Gleason bajo. **B**: Tumor cribriforme – Gleason intermedio. **C**: Tumor anaplásico – Gleason alto.

Referencias bibliográficas

1. INCA. www.inca.gov.br/estimativa/2006.
2. Hsing AW, Chokkalingam AP. Prostate cancer epidemiology. Front Biosci. 2006;11:1388-413.
3. Franks, LM. The natural history of prostatic cancer. Lancet. 1956;2:1037-1039.
4. Chodak GW, Thisted R, Gerber G, Johansson J, Adolfsson J, Jones GW, Chisholm GD, Moskowitz B, Livne PM, Warner J. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. NEJM. 1994;330:242-8.
5. Johansson JE, Adami HO, Anderson SO, Bergstrom R, Holmberg L, Krusemo UB. High ten year survival rate in patients with early, untreated prostate cancer. JAMA. 1992;267:2191-6.
6. Fleming C, Wasson JH, Albersten PC, Barry MJ, Weinberg JE. A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. JAMA. 1993269:2650-8.
7. Mccullough DL. Diagnosis and staging of prostate cancer. In: Diagnosis and Management of Genitourinary Cancer. D.G. Skinner and G. Lieskovsky, editors. Philadelphia: WB Saunders, 1988chapter 23, pp. 405-416.
8. Bruchosvscky N, Goldenberg SL. Control of tumor progression by mantainance of apoptosis. The Prostate. 1996;6:3-21.
9. Shand RL, Gelmann EP. Molecular biology of prostate-cancer pathogenesis. Curr Opin Urol. 2006;16(3):123-31.
10. Mimeault M, Batra SK. Recent advances on multiple tumorigenic cascades involved in prostatic cancer progression and targeting therapies. Carcinogenesis. 2006;27(1):1-22.
11. Hughes C, Murphy A, Martin C, Sheils O, O'Leary J. Molecular pathology of prostate cancer. J Clin Pathol. 2005;58(7):673-84.
12. Gonzalez CA.The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Public Health Nutr. 2006;9(lA):124-6.
13. Kirsh VA, Hayes RB, Mayne ST, Chatterjee N, Subar AF, Dixon LB, Albanes D, Andri-ole GL, Urban DA, Peters U. PLCO Trial. Supplemental and dietary vitamin E, betacarotene, and vitamin C intakes and prostate cancer risk. J Natl Cancer Inst. 2006;98(4): 245-54.
14. Chan JM, Gann PH, Giovannucci EL. Role of diet in prostate cancer development and progression. J Clin Oncol. 200523(32):8152-60.

15. Lippman SM ; Klein EA , Goodman PJ, et als. Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and Other *Cancers The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT. JAMA. 2009;301(1):39-51.*

16. Bettuzzi S, Brausi M, Rizzi F, Castagnetti G, Peracchia G, Corti A. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study. Cancer Res. 2006;66(2):1234-40.

17. McConnel J, Denis L, Akaza H, Khoury S, Schalken J. Prostate cancer. 2nd International consultation on new developments in prostate cancer and prostate diseases, 1999.

18. Arguello F, Baggs RB, Duerst RE, Johnstone L, Mcqueen K, Frantz CN. Pathogenesis of vertebral metastasis and epidural spinal cord compression. Cancer. 1990;65:98-106.

19. Hudson MA, Bahanson RR. Catalona WJ. Clinical use of PSA in patients with prostate cancer. J Urol. 1989;142:1011-1017.

20. Brand TC, Hernandez J, Canby-Hagino ED, Basler JW, Thompson 1M. Prostate cancer detection strategies. Curr Urol Rep. 2006;7(3):181-5.

21. Tchetgen MN, Oesterling JE. The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation and ambulation on PSA concentration. Urol Clin N Amer. 1997;24:283-291.

22. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG. Serum prostate specific antigen in a community based population of healthy men: establishement of age specific reference values. JAMA. 1993270:860.

23. Benson MC, Whang IS, Olsson CA. The use of prostate specific antigen density (PSAD) to enhance the predictive value of intermediate levels of serum PSA. J Urol. 1992147:817-821.

24. Carter HB, Pearson JD, Metter J, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh Pc. Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA. 1992267:2215-20.

25. Berger AP , Deibl M, Alexander Strasak A et als. Large-Scale Study of Clinical Impact of PSA Velocity: Long-term PSA Kinetics as Method of Differentiating Men with from Those without Prostate Cancer. Urology 2007, 69(1): 134-138,

26. Hammerer PG, Kattan MW, Mottet N, Prayer-Galetti T. Using prostate-specific antigen screening and nomograms to assess risk and predict outcomes in the management of prostate cancer. BJU Int. 200698(1):11-9.

27. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Ward AM, PatnickJ, Price CP, Rimmer J, Sturgeon C, White P, Allen NE; On behalf of the NHS Prostate Cancer Risk Management Programme. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for

the detection of prostate cancer in men with a PSA leveI of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2005;48(3):386-99.

28. Haese A, Graefen M, Huland H, Lilja H. Prostate-specific antigen and related isoforms in the diagnosis and management of prostate cancer. Curr Urol Rep. 2004;5(3):231-40.

29. Ali K, Gunnar A, Jan-Erik D, Hans L, Par L, Jonas H.PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening-detected prostate cancer: results from the European randomized study of screening for prostate cancer, Sweden section. Int J Cancer.2007;120(1):170-4.

30. Freedland SJ, Partin AW. Prostate-specific antigen: update 2006. Urology. 2006;67(3):458-60.

31. D'Amico AV, Kantoff P, Loffredo M, Renshaw AA, Loffredo B, Chen MH. Predictors of mortality after prostate-specific antigen failure. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;65(3):656-60.

32. Freedland SJ, Krupski TL, Moul JW. Update on outcomes research databases in prostate cancer 2006. Curr Opin Urol. 2006;16(3):168-72.

33. Lee R, Localio AR, Armstrong K, Malkowicz SB, Schwartz JS; Free PSA Study Group. A meta-analysis of the performance characteristics of the free prostate-specific antigen test. Urology. 2006;67(4):762-8.

34. Helpap B, Kollermann J. Atypical acinar proliferations of the prostate. Pathol Res Pract. 1999195(12):795-9.

35. Hsieh K, Albertsen Pc. Populations at high risk for prostate cancer. Urol Clin North Am. 2003;30(4):669-76.

36. Welch HG, Albertsen PC. Prostate cancer diagnosis and treatment after introduction of prostate-specific antigen screening: 1986–2005. J Natl Cancer Inst. 2009;101(19):1325-9.

37. Schroder F, Hugosson J, Roobol M, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009; 360 (13):1320–1328

38. Andriole G, Grubb R III, Buys S, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer trial. N Engl J Med 2009; 360(13):1310–1319

39. Cooner WH. PSA, DRE and trans-rectal ultrasound examinations of the prostate in prostate cancer detection. Monog. Urol. 1991;12:3-21.

40. Ross R, Harisinghani M. Prostate cancer imaging - what the urologic oncologist needs to know. Radiol Clin North Am. 2006;44(5):711-22.

41. Kundra V. Prostate cancer imaging. Semin Roentgenol. 2006;41(2):139-49.

42. Akin O, Hricak H. Imaging of prostate cancer. Radiol Clin North Am. 2007;45(1):207-22.

43. Choi YJ, Kim JK, Kim N, Kim KW, Choi EK, Cho KS. Functional MR imaging of prostate cancer. Radiographics. 2007;27(1):63-75.

44. Kirkham AP, Emberton M, Allen C. How good is MRI at detecting and characterizing cancer within the prostate? Eur Urol. 2006;50(6):1163-74.

45. Shah N, Sattar A, Benanti M, Hollander S, Cheuck L. Magnetic resonance spectroscopy as an imaging tool for cancer: a review of the literature. J Am Osteopath Assoc. 2006;106(1):23-7.

46. Katz S, Rosen M. MR imaging and MR spectroscopy in prostate cancer management. Radiol Clin North Am. 2006;44(5):723-34.

47. Malmstrom PU. Lymph node staging in prostatic carcinoma revisited. Acta Oncol. 2005;44(6):593-8.

48. Fanti S, Franchi R, Battista G, Monetti N, Canini R. PET and PET-CT. State of the art and future prospects. Radiol Med (Torino). 2005;110(1-2):1-15.

49. Akaza H, Homma Y, Usami M, Hirao Y, Tsushima T, Okada K, Yokoyama M, Ohashi Y, Aso Y; Prostate Cancer Study Group. Efficacy of primary hormone therapy for localized or locally advanced prostate cancer: results of a 10-year follow-up. BJU Int. 2006;98(3):573-9.

50. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlen BJ, Johansson JE. Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med. 2005;352(19):1977-84.

51. Whitmore WF, Warner JA, Thompson 1M. Expectant management of localiied prostate cancer. Expectant management of localized prostatic cancer. Cancer. 1991;67:1091-1096.

52. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61(5):1285-90.

53. D'Amico AV Combined-modality staging for localized adenocarcinoma of the prostate. Oncology (Williston Park). 2001; 15(8):1049-59.

54. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. J Natl Cancer Inst 2010; 102:605–13.

55. Van As NJ, Parker CC. Active surveillance with selective radical treatment for localized prostate cancer. Cancer J 2007;13:289–94.

56. Carter HB, Kettermann A, Warlick C, et al. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. J Urol 2007;178:2359–65.

57. Khatami A, Aus G, Damber JE, Lilja H, Lodding P, Hugosson J.PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening-detected prostate cancer: results from the European randomized study of screening for prostate cancer,Sweden section. Int J Cancer 2007;120:170–4.

58. Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, et al. Active surveillance for prostate cancers detected in three subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times, and outcome. Eur Urol 2007;51:1244–50.

59. Soloway MS, Soloway CT, Williams S, Ayyathurai R, Kava B, Manoharan M. Active surveillance; a reasonable management alternative for patients with prostate cancer: the Miamiexperience. BJU Int 2008;101:165–9.

60. Van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, et al. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. Eur Urol 2009;55:1–8.

61. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. J Clin Oncol 2010;28:126–31

62. Ross AE, Loeb S, Landis P, Partin AW, Epstein JI, Kettermann A, Feng Z, Carter HB, Walsh PC. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. J Clin Oncol. 2010;28(17):2810-6.].

63. Fowler Jr FJ, Barey MJ, Lu-Yao G, Roman A, Wasson J, Wennberg JE. Patient reported complications and follow up after radical prostatectomy. Urology. 1993;42:622-629.

64. Loeb S, Nadler RB. Management of the complications of external beam radiotherapy and brachytherapy. Cure Urol Rep. 2006;7(3):200-8.

65. van Tol-Geerdink 11, Stalmeier PF, Pasker-de Jong PC, Huizenga H, van Lin EN, Schimmel EC, Leer JW, van Daal WA. Systematic review of the effect of radiation dose on tumor control and morbidity in the treatment of prostate cancer by 3D-CRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;64(2):534-43.

66. Norderhaug I, Dahl O, Hoisaeter PA, Heikkila R, Klepp O, Olsen DR, Kristiansen IS, Waehre H, Bjerklund Johansen TE. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review of clinical and cost effectiveness. Eur Urol. 2003;44(1):40-6.

67. Mouraviev V, Polascik TJ. Update on cryotherapy for prostate cancer in 2006. Curr Opin Urol. 2006;16(3):152-6.

68. Wroclawski ER, Tobias-Machado M. Elevação do PSA pós prostatectomia. In: Wroclawski ER, Bendhack DA, Damião R, Ortiz, W. Guia prático de urologia. São Paulo: Segmento, RJ: SBU. 2003.p.419-423.

69. Stephenson AJ, Eastham JA. Role of salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. J Clin Oncol. 2005;23(32):8198-203.

70. Feigenberg SJ, Hanlon AL, Horwitz EM, Uzzo RG, Eisenberg DF, Pollack A. What pretreatment prostate-specific antigen level warrants long-term androgen deprivation? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61(4):1003-10.

71. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Marechal JM, Scalliet P, Haustermans K, Pierart M; European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet. 2005;366(9485):572-8.

72. Collette L, van Poppel H, Bolla M, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, Pierart M; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Radiotherapy and Genito-urinary Groups. Patients at high risk of progression after radical prostatectomy: do they all benefit from immediate postoperative irradiation? (EORTC trial 22911). Eur J Cancer. 2005;41(17):2662-72.

73. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, D'Amico AV, Dmochowski RR, Eton DT, Forman JD, Goldenberg SL, Hernandez J, Higano CS, Kraus SR, Moul jW, Tangen C, Thrasher JB, Thompson I. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. J Urol. 2007;177(2):540-5.

74. Roach M III, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO. Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 200665(4):965-74.

75. Swanson GP. Management of locally advanced prostate cancer: past, present, future. J Urol. 2006;176(6 Pt 2):S34-41.

76. Studd RC, Sowery RD, Gleave ME. The best local therapy for unfavorable risk prostate cancer: the role of surgery. Minerva Urol Nefrol. 2006;58(3):99-118.

77. Nilsson S, Norlen BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. Acta Oncol. 2004;43(4):316-81.

78. Swanson GP. Primary hormone therapy for locally advanced prostate cancer. Curr Urol Rep.2006;7(3):225-32.

79. Nakabayashi M, Oh WK. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for high-risk localized prostate cancer. Curr Treat Options Oncol. 2004;5(5):349-55.

80. Pendleton J, Pisters LL, Nakamura K, Anai S, Rosser CJ. Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy: where have we been? Where are we going? Urol Oncol. 2007;25(1):11-8.

81. Mannuel HD, Hussain A. Evolving role of surgery, radiation, hormone therapy, and chemotherapy in high-risk locally advanced prostate cancer. Clin Genitourin Cancer. 2006;5(1):43-9.

82. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Gil T, Collette L, Pierart M. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. N Engl J Med. 1997337(5):295-300.

83. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ Jr, Miller DW, Adams JA, Shipley WU. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in cIinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled tria!. JAMA. 2005294(10):1233-9.

84. Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. Long-term follow-up of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. J Urol. 2006;176(2):544-7.

85. Huggins C, Stevens RE, Hodges CV. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate. Arch Surg. 1941;43:209-223.

86. Labrie F, Belanger A, Luu-The V, Labrie C, Simard J, Cusan L, Gomez J, Candas B. Gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of prostate cancer. Endocr Rev. 2005;26(3):361-79.

87. Lepor H, Ross A, Walsh Pc. The influence of hormonal therapy on survival of men with advanced prostatic cancer. J Urol. 1982;128:335-340.

88. Prostate Cancer Trialists Collaborative Group. MAB in advanced prostate cancer – an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. Lancet. 1995;346:265-270.

89. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, di'SantAgnese PA, Trump D. Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. Lancet Oncol. 20067(6):472-9.

90. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M, Collette L. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. J Clin Oncol. 2006;24(12):1868-76.

91. Mottet N, Lucas C, Sene E, Avances C, Maubach L, Wolff JM. Intermittent androgen castration: a biological reality during intermittent treatment in metastatic prostate cancer? Urol Int. 2005;75(3):204-8.

92. Walsh Pc. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. J Urol. 2005;173(6):1966.

93. Sadi MV, Barrack ER. Determination of growth fraction in advanced prostate cancer by Kii-67 immunostaining and its relationship to the time to tumour progression after hormonal therapy. Cancer. 1991;67:3065-3071.

94. Sadi MV, Barrack ER. Androgen receptors in human prostate cancer. In: Biochemical and Molecular Aspects of Selected Cancers. Academic Press Inc. 1994;2:239-265.

95. Ryan CW, Huo D, Demers LM, Beer TM, Lacerna LV. Zoledronic acid initiated during the first year of androgen deprivation therapy increases bone mineral density in patients with prostate cancer. J Urol. 2006;176(3):972-8.

96. Saad F. Clinical benefit of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in advanced prostate cancer. Clin Prostate Cancer. 2005;4(1):31-7.

97. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004;351(15):1502-12.

98. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med. 2004;351(15):1513-20.

99. Dagher R, Li N, Abraham S, Rahman A, Sridhara R, Pazdur R. Approval summary: Docetaxel in combination with prednisone for the treatment of androgen-independent hormone-refractory prostate cancer. Clin Cancer Res. 2004;10(24):8147-51.

100. Bono JS , Oudard S , Ozguroglu M et al for the TROPIC Investigators Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial Lancet 2010; 376: 1147–54.

101. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al. IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2010 29;363(5):411-22.

102. Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immu-

notherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol. 2010 1;28(7):1099-105.

103. Jacobs SC. Spread of prostatic cancer to bone. Urology. 1983;21:337-344.

104. Elomaa I, Kylmala T, Viitanen J, Ottelin J, Ruutu M, Jauuhiainen K, Ala-Opas M, Roos L, Seppanen J, Alfthan O. Effect of oral clodronate on bone pain. A controlled study in patients with metastatic prostatic cancer. Int Urol Nephrol. 1992;24:159-166.

105. Bolger JJ, Dearnaley DP, Kirk D, Lewingnton VJ, Mason MD, Quilty PM, Reed NSE, Russel JM, Yardley J. The Members of the Uk Metastron Investigators Group. Strontion-89 (Metastron) versus external bean radiotherapy in patients with painful bone metastases secondary to prostatic cancer: Preliminary report of a multicenter trial. Semin Oncol. 1993;3:32-3.

106. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ Jr, Dotan ZA, DiBlasio CJ, Reuther A, Klein EA, Kattan MW. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Clin Oncol. 2005;23(28):7005-12.



Capítulo 8

TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS DEL TESTÍCULO

ANTONIO CARLOS LIMA POMPEO • ERIC ROGER WROCLAWSKI • MÁRCUS VINICIUS SADI

Introducción

Los tumores de células germinativas del testículo (TCGT) son poco frecuentes y agresivos, por lo general curables, y representan el 1% de todos los cánceres en los hombres. Ellos son los tumores sólidos más frecuentes, de 15 a 35 años y su incidencia ha aumentado en las últimas tres décadas.[1-4]

Los TCGT son tres veces más frecuentes en individuos de raza blanca sobre negra. Los pacientes con antecedentes de criptorquidia tienen de 3-17 veces más probabilidades de desarrollar estos tumores. Alrededor del 10% de los pacientes portadores de TCGT refieren antecedentes de criptorquidia progresiva. La orquidopexia, si se lleva a cabo después de 2 años de edad, parece no ofrecer protección para su ocurrencia.[5-8]

Otros factores de riesgo que incluyen son la atrofia testicular, disgenesia gonadal, los estados intersexuales, el uso materno de estrógenos durante el embarazo, traumatismos y la historia familiar. La relación entre microlitiasis testicular y el desarrollo de TCGT es discutible.[7-10] *Tabla 8.1*

Tabla 8.1. **Principales factores de riesgo relacionados con TCGT**[5]
• Criptorquidia
• Tumor previo unilateral
• Atrofia testicular
• Disgenesia gonadal
• Uso de estrógeno de la madre durante el embarazo
• Antecedentes familiares

La neoplasia intratubular (Cis) confiere un riesgo adicional para el desarrollo de TCGT. Aproximadamente el 5% de los pacientes portadores de TCGT presentan neoplasia intratubular en testículo contralateral, clínicamente normales, y este grupo tiene alrededor de 50% de riesgo de desarrollar tumor de este lado.[2,6,7,9]

Patología

Desde el punto de vista histológico, estos tumores se clasifican de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS).[3,9] *Tabla 8.2*
En la práctica, a menudo los TCGT son agrupados en seminomas (60%) o en no seminomas (40%) con el fin de guiar el tratamiento.

Tabla 8.2. **Clasificación histológica de TCGT (WHO-2004)**[9]
1. Neoplasia intratubular - neoplasia intraepitelial testicular
2. Tumores malignos puros (con un único tipo histológico)
a. Seminoma
b. Carcinoma embrionario
c. Teratoma
d. Cortocarcinoma
e. Tumor del saco vitelino
3. Tumores malignos mixtos (con más de un tipo histológico)
a. Carcinoma embrionario y teratoma con o sin seminoma
b. Carcinoma embrionario y tumor del saco vitetino con o sin seminoma
c. Carcinoma embrionario y seminoma
d. Tumor del saco vitelino y teratoma con o sin seminoma
e. Coriocarcinoma con cualquier otro elemento
4. Poliembrioma

Existen tres tipos descriptos de seminomas: clásico (80%), anaplásico (10%) y espermatocitos (10%). Los seminomas anaplásicos ocurren en edades similares que los clásicos, pero tienen mayor potencial de agresión, que se caracteriza por el alto índice mitótico, elevado potencial de invasión local y de desarrollo de metástasis. Por el contrario, lo espermatocitos generalmente ocurren en pacientes mayores de 50 años y tienen bajo potencial metastásico, con pronóstico francamente favorable.[5,6,8,11]

Los tumores no seminomatosos incluyen el carcinoma embrionario, teratoma, tumor del saco vitelino, coriocarcinoma o las combinaciones de estos tipos de células. Más de la mitad de los tumores de células germinales no seminomatosos es de tipo mixto. El riesgo de metástasis es bajo en teratoma y muy alto en coriocarcinoma.[5,6,9]

Los pacientes considerados curados de TCGT tienen alrededor del 2 a 5% de riesgo de desarrollar un nuevo tumor en el testículo contralateral, aún después de 25 años de seguimiento.[5,12]

Diagnóstico

La mayoría de los TCGT son detectados por el propio paciente o por los médicos en el examen de rutina. **Algoritmo I**

El diagnóstico clínico se basa en el hallazgo de un aumento del volumen testicular o bulto, generalmente sin dolor, a veces con antecedentes de criptorquidia, trauma o infección. En aproximadamente el 10% de los casos el hallazgo de una masa testicular es doloroso. La ginecomastia puede estar relacionada con el exceso de producción de b-HCG. Algo menos del 10% de los casos inicialmente se manifiesta por signos y síntomas de la enfermedad metastásica, dolor de espalda, masa abdominal y del mediastino, disnea, adenopatía supraclavicular, y mala salud general. Algunos pacientes pueden tener los tumores germinativos primarios extratesticulares retroperitoneales o mediastinales.

El diagnóstico diferencial más importante se hace con orquiepididimitis debido a que estos tumores se presentan en la misma faja de edad. Otras enfermedades, como hidrocele, hernia inguinoescrotal, torsión testicular y la tuberculosis, deben ser considerados para el diagnóstico diferencial.[4,9,13,15] *Tabla 8.3*

Tabla 8.3. **Diagnóstico diferencial de las masas testiculares**[13]
• Orquiepididimitis • Hidrocele • Tuberculosis y otras enfermedades específicas • Torsión del cordón espermático • Hernia encarcelada

La ecografía escrotal tiene alta sensibilidad y es el examen de imagen más indicado para evaluar la masa escrotal.[16]

Los marcadores tumorales son útiles en el diagnóstico, clasificación, pronóstico y seguimiento de estos tumores. Pertenecen a dos clases principales: a) oncofetales: alfa-fetoproteína (AFP) y la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (b-HCG) y b) las enzimas celulares, lactato deshidrogenasa (DHL) y fosfatasa alcalina placentaria (FAP)[4,5,14,15,17]

La elevación sérica de la AFP se relaciona con tumores no seminomatosos y no se altera en los casos de seminoma puro y coriocarcinoma. Su vida media varía de cinco a siete días. El b-HCG puede ser elevado en TCGT, especialmente en los no seminomas y de 5 a 10% de los seminomas puros, siendo poco significativa. Su vida media es de 24 a 36 horas. La elevación de la DHL no es específica en cualquier tipo de célula, pero se relaciona con el volumen tumoral. [4,14,15,17]

Los marcadores elevados pueden estar presentes en los tumores muy pequeños que aún no han sido identificados en el examen clínico o por imágenes. Por otra parte, la falta de elevación de estos marcadores no significa que no hay neoplasia.[5,14,17]

Los resultados falsos positivos para AFP pueden encontrarse en enfermedades hepáticas, especialmente los tumores hepáticos y también en el tracto intestinal. La alteración de b-HCG se puede producir por reacción cruzada con la hormona luteinizante o con el uso de marihuana (*cannabis sativa*). Por estas razones, los tumores que presentan AFP elevada, a pesar de que histológicamente son similares a los seminomas deben ser tratados como no seminomas pues típicamente seminomas por lo general no muestran un aumento de este marcador tumoral.[2,14,16]

Si los US escrotal y los marcadores tumorales no sugieren neoplasia, el paciente deberá recibir orientación específica. Si las pruebas refuerzan el diagnóstico de TCGT, se debe realizar una inguinotomía explorado-

ra para la realización de biopsia de lesión u orquiectomía. Si se confirma la presencia de neoplasia, se debe hacer examen de imagen y nuevo dosaje de los marcadores tumorales después de un período de tiempo suficiente para la depuración plasmática en función de los valores pre quirúrgicos.[3,13,16,18]

Clasificación

Alrededor del 60 al 70% de los TCGT son localizados, 25 a 30% tienen metástasis retroperitoneales y menos del 15% tienen metástasis viscerales en la época del diagnóstico. Si la historia natural de estos tumores demuestra la difusión preferencial a los ganglios linfáticos retroperitoneales y el mediastino, seguida por la afectación hematógena de los pulmones, el cerebro y otros órganos. Varios exámenes se utilizan en el estudio e incluyen la tomografía computarizada abdominal (TC), radiografías y TC de tórax, la medición de marcadores tumorales y, más raramente, la resonancia magnética (RM), cintilografía ósea y la biopsia de nódulos supraclaviculares.[3-5,16,18]

La evaluación de los linfonodos retroperitoneales mediante TC es importante para la planificación terapéutica. Sin embargo, los resultados falsos negativos pueden ocurrir entre el 25 y el 30% de los casos.[3-5,16]

La radiografía de tórax es suficiente una vez que haya una buena precisión y bajo costo. En los casos sospechosos deben ser complementados por TC de tórax.[3-5,11,16]

La RM no muestra ventajas sobre la TC para evaluación de metástasis retroperitoneales, además de su mayor costo. Se recomienda cuando la TC estuviera contraindicada.[3-5,18,19]

Una cintilografía ósea se realiza cuando existe sospecha clínica de metástasis ósea o elevación de la fosfatasa alcalina sérica. El uso de la tomografía con emisión de positrones (PET-scan) puede ser útil en la identificación de metástasis en casos limítrofes.[3,5,15,20-22]

La clasificación recomendada por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) se basa en la clasificación TNM, en la cual la extensión del tumor es avalada después de que el paciente había sido sometido a la orquiectomía radical para extirpar el tumor primario y por lo tanto, la clasificación local de TCGT es patológico.[5,23] *Tabla 8.4*

Tabla 8.4. Sistema de clasificación TNM-2002 de TCGT

Clínica

La clasificación del tumor suele establecerse después de la orquiectomía, determinando así el estadio patológico (PT)

Patológico	
PT	Tumor primario
PTX	Tumor primario no avalada
PTO	No hay evidencia de tumor
PTIS	Neoplasia intratubular (carcinoma in situ)
PT1	Tumor limitado al testículo y epidídimo sin invasión linfática o vascular, el tumor puede invadir la túnica albugínea, pero no vaginal
PT2	Tumor limitado al testículo y epidídimo con invasión vascular o linfática, o la invasión tumoral de la albugínea y vaginal
PT3	Tumor invade el cordón espermático
PT4	Tumor que invade el escroto
Clínico y patológico	
N	Linfonodos Regionales
Nx	Linfonodos no avalada
NO	Ausencia de linfonodos comprometidos
N1	Uno o más linfonodos comprometidos < 2 cm
N2	Uno o más linfonodos comprometidos más de >2 cm y < 5 cm
N3	Uno o más linfonodos comprometidos > 5 cm
M	**Metástasis a distancia**
Mx	Metástasis no avalada
M0	Sin metástasis hematógena
M1	Presencia de metástasis hematógena
M1a	Linfonodos no regionales o metástasis de pulmón
M1b	Metástasis distintos que no sean de los infonodos no regionales o de pulmón
S	**Marcadores tumorales**
Sx	Marcadores no realizados o que no están disponibles
S0	Marcadores normales
S1	HCG <5.000 (mlu/ml) AEOP <1,000 (ng/ml) y LDH <1, 5 X el valor normal
S2	HCG 5000-50000 (mlu/ml) o AFP 1.000-10.000 (ng / ml) o DHL entre 1,5 y 10 X valor normal
S3	HCG> 50.000 (mlu / ml) o AFP> 10.000 (ng / ml) o DHL> 10 X valor normal

La clasificación agrupada de AJCC utiliza criterios clínicos que incluyen el examen físico, examen de imagen, y la medición de marcadores tumorales séricos, así como patológica del sistema TNM. *Tabla 8.5*

Tabla 8.5. **Clasificación agrupado del TCGT**

GRUPO DE ESTADIOS	**DESCRIPCIÓN**			
O	PTis	NO	MO	SO
I	PTI-T4	NO	MO	SX
IA	PTI	NO	MO	SO
IB	pT2-T4	NO	MO	SO
IS	Cualquier pT	NO	MO	S1-S3
II	**Cualquier pT**	**N1-N3**	**MO**	**SX**
IIA	Cualquier pT	NI	MO	SO-SI
IIB	Cualquier pT	N2	MO	SO-SI
IIC	Cualquier pT	N3	MO	SO-SI
III	**Cualquier pT**	**Cualquier N**	**M1**	**SX**
IIIA	Cualquier pT	Cualquier N	M1a	SO-SI
IIIB	Cualquier pT	Cualquier N1-N3	MO	S2
IIIB	Cualquier pT	Cualquier N	M1a	S2
IIIC	Cualquier pT	Cualquier NI-N3	MO	S3
IIIC	Cualquier pT	Cualquier N	M1a	S3
IIIC	Cualquier pT	Cualquier N	M1b	Cualquier S

La primera etapa está compuesta por tumores confinados al testículo, comprometiendo la pared escrotal relacionada a cirugía, cuando la orquiectomía transescrotal no cambia, no muda a la clasificación, pero aumenta la probabilidad de diseminación neoplásica a los linfonodos inguinales.

La segunda etapa representa los tumores que comprometen la hinfonodos retroperitoneal, por lo general cubierto de hilo. El riesgo de recurrencia aumenta con el aumento en el número o tamaño de los ganglios linfáticos o si hay complicación extraganglionar adiposa.

La tercer etapa incluye los tumores con metástasis a distancia, independientemente de la participación de linfonodos retroperitoneales.

Tratamiento

El tratamiento inicial de los tumores de testículo es por la orquiectomía radical, que incluye la eliminación de los testículos, el epidídimo y túnica vaginal, realizada por inguinotomía. Se debe sujetar el cordón espermático excluyendo los conductos deferentes antes de realizar cualquier manipulación en el testículo, incluyendo la biopsia de congelación. La orquiectomía y biopsia transescrotal no son adecuadas, porque aumentan el riesgo de recurrencia local y puede alterar la vía de diseminación linfática tumoral.[32,51,68,69,71]
Con el fin de planificar la terapéutica complementaria, estos tumores se clasifican en tumores de pequeño volumen –estadio I y estadio II AB, o de gran volumen– estadios IIC y IIIA-C.[3,5,18]

Seminoma

Estadio agrupado I

Las opciones de tratamiento para seminoma etapa I son orquiectomía radical seguida de radioterapia abdominal y orquiectomía radical y seguimiento clínico activo. **Algoritmo II**
Se recomienda la radioterapia (RTX) profiláctica de región ilíaca ipsilateral del tumor y para aórtica con 25-30 Gy incluso en ausencia de los ganglios linfáticos en la TC, ya que aproximadamente el 10-15% de los pacientes presentan micrometástasis linfonodales, especialmente los que tienen factores de riesgo presentes en los testículos.[11,18,24,27] *Tabla 8.6*

Tabla 8.6 **Seminomas y factores de riesgo de metástasis linfonodales retroperitoneal**[11,18,24,27]

- Tumor ≥ 4 cm
- Invasión vascular
- Invasión linfática
- Invasión de la *rete testis*

La supervivencia de tres años en casos específicos de cáncer irradiados se aproxima al 100%. Sin embargo, una vez que el uso de RTX se asocia con el aumento incidencia de tumores malignos secundarios NCIA de

enfermedades cardiovasculares y de infertilidad, una opción posible es la de salvar a los pacientes sin factores de riesgo de la radioterapia complementaria. En estos casos, es necesario hacer un seguimiento intensivo con TC abdominal, radiografía de tórax, y eventualmente marcadores tumorales.[5,28-31]

Evidencias clínicas demuestran que el riesgo de recurrencia tumoral en estos casos es de 10 a 15%, principalmente en el retroperitoneo. En esta condición, casi todos estos pacientes son rescatados con RTX y/o quimioterapia, y la sobrevida específica del cáncer en estos casos es similar a la de los pacientes sometidos a RTX profiláctica.[11,27,32,33]

La quimioterapia adyuvante profiláctica con carboplatino en dosis única, puede ser vista como alternativa.[32,34]

Estadio agrupado II

Las opciones de tratamiento para seminoma estadio II son orquiectomía radical seguida de radioterapia pélvica ipsilateral para tumores de pequeño volumen –estadios IIA B[24,27,35]– y orquiectomía radical seguida de quimioterapia para los tumores de gran volumen– estadio IIC.

Algoritmo III

Los seminomas de volumen pequeño tienen las tasas de curación superiores al 90% cuando son tratados con RTX complementaria exclusiva. Las evidencias actuales sugieren que no hay necesidad de irradiar el mediastino y el regido cervical como se creía en el pasado.[5,18]

La quimioterapia puede ser una alternativa para estos tumores pequeños cuando RTX estuviera contraindicada.[3,5,32]

La RTX inguinal se recomienda cuando existe violación escrotal debido al potencial drenaje linfático a los linfonodos de esta región. Lo mismo se debe considerar si hay antecedentes de cirugías orquidopexia u otras cirugías inguinoescrotais.[9,18,35]

Los tumores de gran volumen son aquellos con linfonodos > 5 cm en la TC o una masa palpable en el abdomen. El uso exclusivo de RTX promueve la curación en el 70% de los casos. Actualmente, se prefiere tratar a estos pacientes como si pertenecieran al estadio III, pues se ha demostrado que la terapia con cisplatino es más eficaz y permite menos recurrencia.

Estadio agrupado III

La opción de tratamiento para seminoma estadio III es la orquiectomía radical seguida de quimioterapia basada en cisplatino. Los tumores retroceden durante la quimioterapia y la mayoría desaparece después de unas semanas de tratamiento. En los casos de la masa residual, sigue habiendo dudas acerca de su constitución. En general, son constituidas por fibrosis, teratoma madura o el tejido necrótico, pero puede existir carcinoma residual. Se recomienda resecar las masas bien delimitadas de más de 3 cm, ya que pueden contener seminoma residual y requerir tratamiento de quimioterapia complementario.[38-43] **Algoritmo III**
En los casos de lesiones residuales planas, poco definidas, comunes a reacción desmoplásica difusa, la vigilancia se convierte en un alternativa.[5]
La observación vigilante con TC es la mejor opción cuando las masas residuales son menores de 3 cm.[3,5,18]
El *PET-scan* para identificar un tumor viable en masas residuales después de QTX puede ser útil, pero los estudios adicionales son necesarios para establecer su valor.[20-22,24]
En los pacientes con tumores avanzados, cuyo diagnóstico fue confirmado por biopsia de las metástasis y no de testículo en los que la quimioterapia ya se ha iniciado, se recomienda la orquiectomía radical aunque con retraso, pues hay evidencias que en el 50% de los casos, la terapia no consigue erradicar el tumor primario, a pesar de promover respuesta completa de las lesiones metastáticas.[5,9,24]
Los regímenes de quimioterapia más utilizados son aquellos que hacen tres a cuatro ciclos de PEB (cisplatino, etopósido y bleomicina) o EP (etopósido y cisplatino), este último para los pacientes con buen pronóstico. Otros protocolos que parecen producir resultados similares son PVB (cisplatino, vinblastina y bleomicina) y VJP (ifosfamida vinblastina y cisplatino), pero son más tóxicos.[36,44-47]

Tumores no seminomatosos

Tumor no seminomatoso estadio agrupado I

Las opciones de tratamiento para TCGT no seminomatosos (NS) estadio I son la orquiectomía radical seguida de linfadenectomía retrope-

ritoneal (LR), la orquiectomía radical y quimioterapia adyuvante y orquiectomía radical y apenas seguimiento clínico activo.[3,5,24,26,48]

Algoritmo IV

Los factores que implican un mayor riesgo de recurrencia retroperitoneal fueron determinados en función de hallazgos patológicos de testículo.[18,24,26] *Tabla 8.7*

Tabla 8.7. **Tumores no seminomatosos - factores de riesgo de metástasis de linfonodales retroperitoneais**[18,24,26]
• Invasión vascular
• Invasión linfática
• Presencia de carcinoma embrionario (>40%)
• Ausencia de elementos de los tumores del saco vitelino
• pT2

Los pacientes sin factores de riesgo tienen metástasis retroperitoneal en hasta un 6%. La presencia de un factor de riesgo tal como la invasión vascular, eleva esta incidencia al 20%, y la presencia de tres o más factores de riesgo aumenta la probabilidad de que haya linfonodos comprometidos en el retroperitoneo de 30 a 50%.

La LR complementaria está indicada para pacientes con factores de riesgo. Se realiza en una forma limitada, modificada, conservando la capacidad de eyacular ya que no hay pruebas de que en la técnica clásica, ampliada, presente menores tasas de recurrencia retroperitoneal. Alrededor de una cuarta parte de los pacientes sometidos a LR en estadio I presenta ganglios linfáticos positivos (subclasificación).[5,18,49-51] Niños prepúberes no se benefician de la LR y se deben seguir clínicamente con la medición de los marcadores tumorales y estudios de imagen. Los comentarios de la opciones «exclusivamente» en los pacientes con TCGT-NS se deben examinar si se cumplen las condiciones siguientes: [3,30,31,52]

a. TC abdominal y los marcadores tumorales negativos después de la orquiectomía radical;
b. La ausencia de factores de riesgo histopatológicos del tumor primario;
c. La adhesión al seguimiento, la realización y aceptación de los marcadores tumorales y estudios de imagen frecuentes (trimestrales o semestrales), por dos años;

d. Condiciones socio-económicas para la realización de visitas y exámenes con la frecuencia requerida.

La supervivencia a tres años de los pacientes con TCGT-NS estadio I con estos regímenes de tratamiento y de seguimiento es superior al 95%. Una alternativa terapéutica para pacientes con factores de riesgo es el uso de quimioterapia adyuvante con dos ciclos de PEB. La sobrevida libre de recaída ocurre en índices semejantes a los pacientes sometidos a LR. Sin embargo, el número de pacientes tratados con este régimen es todavía pequeño, y el riesgo de malignidad secundaria y la infertilidad inducida por QTX así como los riesgos de recurrencia tardía no son todavía conocidos.[18,29,33,51,53]

Estadio agrupado II

Las opciones de tratamiento para TCGT-NS estadio II son la orquiectomía radical seguida de LR y la orquiectornia radical seguida de la LR y la quimioterapia complementaria.
Más del 90% de estos pacientes se curan con los regímenes terapéuticos actuales. [3,5,51,54] **Algoritmo V**
La realización de LR, seguido de un control clínico riguroso, es particularmente atrayente cuando hay linfonodos comprometidos menores de 2 cm (estadio IIA), ya que en estas condiciones la tasa de recurrencia es 20 a 30% y la gran mayoría rescatados con quimioterapia complementaria. Así la quimioterapia es innecesaria en muchos de estos individuos.[8,9,18,24]
Para preservar la eyaculación y la consiguiente fertilidad, el LR debe preservar la cadena ganglionar simpática pre aórtica y el plexo hipogástrico.[18,28,29,55]
Los pacientes con invasión vascular o linfática en el tumor primario tienen medicación, después de LR, quimioterapia adyuvante, porque el riesgo de recurrencia se eleva al 65%. El uso de los ciclos de PEB después de LR previene la recurrencia del tumor en el 95% de los casos. En los casos no tratados con QTX después de la LR y la recurrencia del tumor es probable rescatar a cuatro ciclos de PEB, que determina una tasa de supervivencia específica de cáncer similar para los dos grupos.[24,48,51,54]

El QTX también puede ser utilizado exclusivamente para los pacientes con un volumen pequeño de tumor en el retroperitoneo, aunque no es el tratamiento de elección. Hay evidencia, sin embargo, que la supervivencia de estos es similar a la de los pacientes sometidos a LR. Después de la orquiectomía QTX es indicado cuando hay masas tumorales >2 cm en el retroperitoneo (estadio IIB-C) o cuando hay dudas respecto a su resecabilidad. En tales casos, la orientación terapéutica es similar a tumores estadio III.[3,8]

La resección de las masas residuales después de la quimioterapia se debe realizar, ya que no existen parámetros confiables para determinar cuál de ellas presenta cáncer residual, teratoma o fibrosis/necrosis.[38,54,56,57]

Los pacientes que presentan marcadores tumorales elevados después de la orquiectomía deben ser tratados con quimioterapia. Esta terapia también debe ser adoptada por aquellos que presentan marcadores elevados después de haber sido sometidos a LR.[3,8]

Estadio agrupado III

La elección del tratamiento para TCGT-NS estadio III es una orquiectomía radical seguida de quimioterapia.[3,5,18] **Algoritmo VI**

Alrededor del 70% de los pacientes TCGT-NS estadio III se curan con quimioterapia. Aquellos que presentan metástasis viscerales difusas, marcadores tumorales muy altos o tumores primarios extragonadales son los que no responden bien a la terapia.[58-60]

El régimen de quimioterapia más utilizado consiste en cuatro ciclos de PEB. Esto promueve una mayor supervivencia y una menor tasa de complicaciones, incluyendo neuromusculares.[3,18,61,62]

La constitución del grupo terapéutico multidisciplinario con experiencia es fundamental para la selección adecuada de los agentes quimioterapéuticos y la planificación del número de ciclos y la conducción de estos pacientes.[22-24,26,61]

Los esquemas de quimioterapia que parecen promover sobrevida similares incluyen PVB, VIP y POMB/ ACE (cisplatina + vincristina + metotrexato + bleomicina + ciclofosfamida + actinomicina + tetopóside), son utilizados como quimioterapia alternativa, ya que acarrea mayor toxicidad.[36,37,45,47,60]

Al igual que en los seminomas, cuando el diagnóstico se establece mediante biopsia de las metástasis se recomienda orquiectomía radical

mismo después de iniciada QTX porque hay evidencias de que esto no puede erradicar el tumor primario, a pesar de inducir una respuesta completa de las lesiones metastásicas.[5]

Las masas residuales después de quimioterapia siguen la misma orientación de TCGT-NS estadio II.[3,5,51,54]

Los marcadores tumorales persistentes aumentados después de QTX, significan tumores residuales y requieren tratamiento de quimioterapia complementaria.

En los casos de las masas residuales presentes tanto en el abdomen y el tórax, se recomienda primero resecar lesiones retroperitoneales y el uso de estos datos histopatológicos para guiar la terapia adicional, porque en la mayoría de los casos los resultados son semejantes.[3,24]

El tratamiento complementario a ser instituido en los casos de fracaso después del régimen de quimioterapia primaria depende de varios factores, incluyendo las características del paciente y del tumor. El régimen de quimioterapia de elección es la alternativa VIP, con tasas de remisión prolongada de entre 20 y 35%.[9,46,47]

Los pacientes con TCGT-NS con poca respuesta pueden ser tratados con dosis altas de quimioterapia seguida de trasplante de médula ósea. En casos seleccionados, la resección de la lesión residual quimiorresistente puede ser considerada como una alternativa al trasplante de médula ósea, especialmente en los casos de metástasis única.[44-46]

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con TCGT es excelente, con una supervivencia de tres años superior de 90-95% para los pacientes con dolencia de pequeño volumen.

En los casos de seminomas estas proporciones son los esperados de todas las etapas. Para los pacientes con enfermedad avanzada, de gran volumen, en particular los no seminomatosos, hay parámetros adversos que influyen en los resultados clínicos.[58-62] *Tabla 8.8*

Tabla 8.8. Factores pronósticos adversos para los TCGT avanzados[58-59]

- Metástasis del cerebro, hígado o huesos
- Marcadores tumorales muy elevados (S2-S3)
- Tumores primarios extragonadales
- Metástasis pulmonar en gran número

Una clasificación de pronóstico aceptada internacionalmente separa a los pacientes con metástasis en tres grupos.[58] *Tabla 8.9*

Tabla 8.9. Grupos pronóstico para TCGT metastásico - consenso internacional (IGCCCG)

PRONÓSTICO	SEMINOMA	NO SEMINOMA
BUENO 56% de los no seminomas (supervivencia a 5 años = 92%) 90% de los seminomas (supervivencia a 5 años = 86%)	Cualquier primario y metástasis pulmonares exclusivas y marcadores: • aFP normal, cualquier HCG y DHL	Testicular primario y metástasis pulmonar exclusiva y marcadores: • aFP <1.000 y HCG <5.000 y • DHL <1,5 x valor normal
INTERMEDIO 28% de los no seminomas (supervivencia a 5 años = 80%) 10% de los no seminomas (supervivencia a 5 años = 72%)	Cualquier primario y metástasis extrapulmonares y marcadores: • aFP normal, cualquier HCG y DHL	Testicular primario y metástasis de pulmón exclusivas y marcadores: • aFP 1000-10000 o • HCG o 5000-50000 o • DHL 1,5 a 10x valor normal
MALO 16% de los no seminomas (supervivencia 5 años = 48%)	No existe	Primario mediastino o metástasis extrapulmonar o marcadores elevados: • aFP > 10.000 o • HCG > 50.000 o • DHL > 10,0x o valor normal

Como la mayoría de los pacientes que recibieron radioterapia y quimioterapia se curan, las complicaciones tardías relacionadas con estas terapias son importantes e incluye: [5,29,55,58,59]

- *Infertilidad:* Muchos pacientes tienen anormalidades del semen antes del tratamiento, aunque todos los pacientes se tornan oligospermicos con el uso de la quimioterapia y/o RTX. La recuperación de la fertilidad, si ocurre, ocurre después de uno o dos años, y no hay informes de mayor incidencia de malformaciones congénitas.
- *Leucemia:* no hay riesgo de 15 a 25 veces mayor de desarrollar leucemia mieloide después del uso de drogas RTX y agentes de quimioterapia, en particular etopóside.
- *Disminución de la función renal y la capacidad de audición*, especialmente con el uso de cisplatino.
- *Disminución de la función pulmonar*, asociado con efectos tóxicos de la bleomicina.
- *Desarrollo de tumores malignos sólidos secundarios a RTx*, cuyo período de latencia es superior a diez años, siendo las más comunes las neoplasias del estómago, el colon y el recto.

Seguimiento

El seguimiento de los pacientes con TCGT debe ser individualizado en función del tipo histológico, estadificación tumoral y las opciones terapéuticas establecidas, además de orquiectomía radical.[3,18,24,63-66]

Por lo general, los pacientes son seguidos con examen físico, marcadores tumorales, radiografía de tórax y TC abdominal.

Aunque la mayoría de las recaídas se producen en los primeros dos años a tres años, se recomienda acompañamiento clínico y de imagen para toda la vida, porque las recurrencias tardías son observadas.[18,24,53,63-66] *Tablas 8.10 a 8.16*

Tabla 8.10. **Seguimiento recomendado para pacientes con tumor de seminoma en estadio 1 tratados con radioterapia**

CONDUCTA	**INTERVALO DE TIEMPO**			
	1º-2º año 3/4 meses	**3º año 4/4 meses**	**4º-5º año 6/6meses**	**>5º año anual**
Evaluación clínica	+	+	+	+
Marcadores	+	+	+	+
RX de tórax	+	+	+	+
TC de abdomen	3º mes y luego anual	anual	anual alternada con US	si es indicada

PROPEDÉUTICA

Tabla 8.11. **Seguimiento recomendado para los pacientes con seminoma en el estadio I en vigilancia**

CONDUCTA	**INTERVALO DE TIEMPO**			
	1º-2º año 2/3 meses	3º año 4/4 meses	4º-5º año 6/6 meses	>5º año anual
Evaluación clínica	+	+	+	+
Marcadores	+	+	+	+
RX de tórax	+	+	+	+
TC abdominal	+	+	+	si es indicada

PROPEDÉUTICA

Tabla 8.12. **Seguimiento recomendado para los pacientes con estadios II seminomas B tratados con radioterapia**

CONDUCTA	**INTERVALO DE TIEMPO**			
	1º-2º año 2/3 meses	**3º año 4/4 meses**	**4º-5º año 6/6 meses**	**>5º año anual**
Evaluación clínica	+	+	+	+
Marcadores	+	+	+	+
RX de tórax	+	+	+	+
Tc de abdomen	semestral	anual	anual	si es indicada

PROPEDÉUTICA

TABLA 8.13. **Seguimiento recomendado para los pacientes con TCGT-NS estadio I tratados con quimioterapia o linfadenectomía retroperitoneal**

PROPEDÉUTICA

CONDUCTA	**INTERVALO DE TIEMPO**			
	1º-2º año 2/3 meses	**3º año 4 /4 meses**	**4º-5º año 6/6 meses**	**>5º año anual**
Evaluación clínica	+	+	+	+
Marcadores	+	+	+	+
T RX de tórax	+	+	+	+
TC abdominal	3º mes y luego semestral	anual	anual	si es indicada

TABLA 8.14. **Seguimiento recomendado para los pacientes con TCGT-NS estadio I en vigilancia**

PROPEDÉUTICA

CONDUCTA	**INTERVALO DE TIEMPO**			
	1º-2º año 2/3 meses	**3º año 4/4 meses**	**4º-5º año 6/6 meses**	**>5º año anual**
Evaluación clínica	+	+	+	+
Marcadores	+	+	+	+
RX de tórax	+	+	+	+
TC abdominal	+	semestral	anual	si es indicada

TABLA 8.15. **Seguimiento recomendado para los pacientes con TCGT-NS estadios II A-B**

PROPEDÉUTICA

CONDUCTA	**INTERVALO DE TIEMPO**			
	1º-2º año 2/3 meses	**3º año 4/4 meses**	**4º-5º año 6/6meses**	**>5º año anual**
Evaluación clínica	+	+	+	+
Marcadores	+	+	+	+
RX de tórax	+	+	+	+
TC Abdominal	4/4 meses	semestral	anual	anual alternada con US

Tabla 8.16. **Seguimiento recomendado para los pacientes portadores de TCGT con seminoma y no seminomatosos etapas IIc y III tratados con quimioterapia**

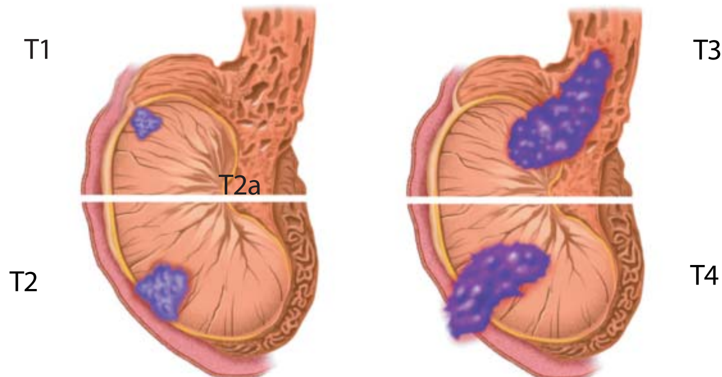
PROPEDÉUTICA

CONDUCTA	INTERVALO DE TIEMPO			
	1º-2º año 3/4 meses	**3º año 4/4 meses**	**4º-5º año 6/6 meses**	**>5º año anual**
Evaluación Clínica	+	+	+	+
Marcadores	+	+	+	+
TC de tórax	+	semestral	anual	anual
TC de abdomen	+	semestral	anual	anual

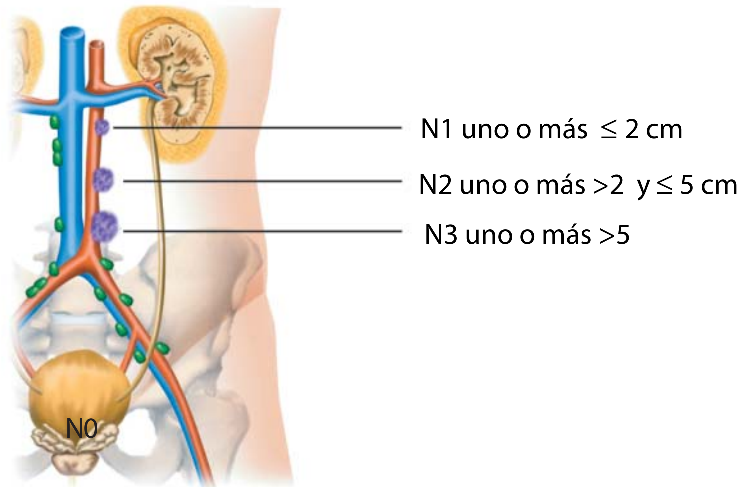
Tumores de células germinativas del testículo

Sistema de clasificación TNM 2002

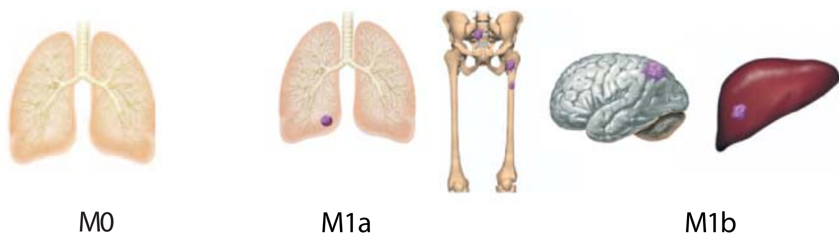
T



N



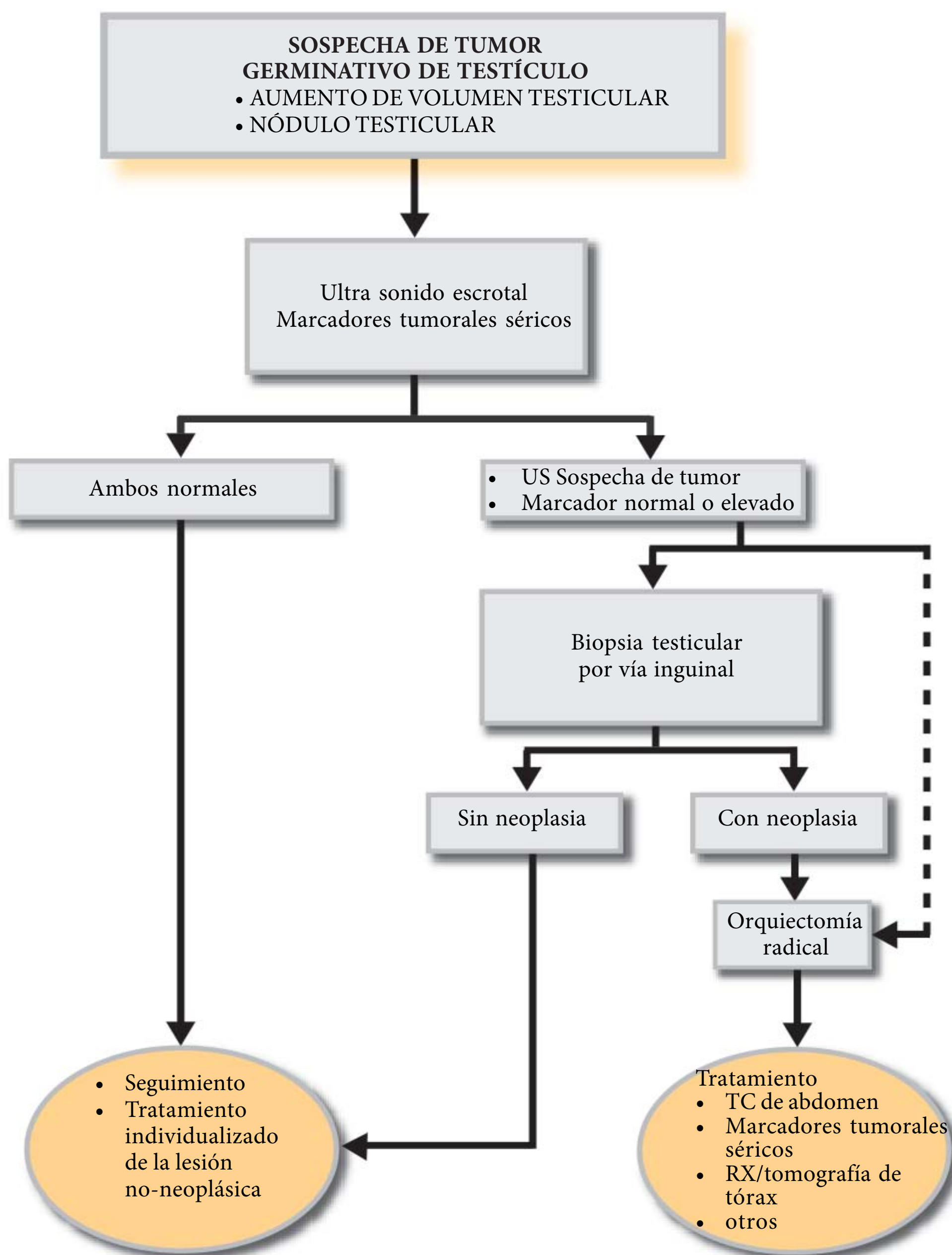
M



Algoritmo I

TUMORES GERMINATIVOS DE TESTÍCULO

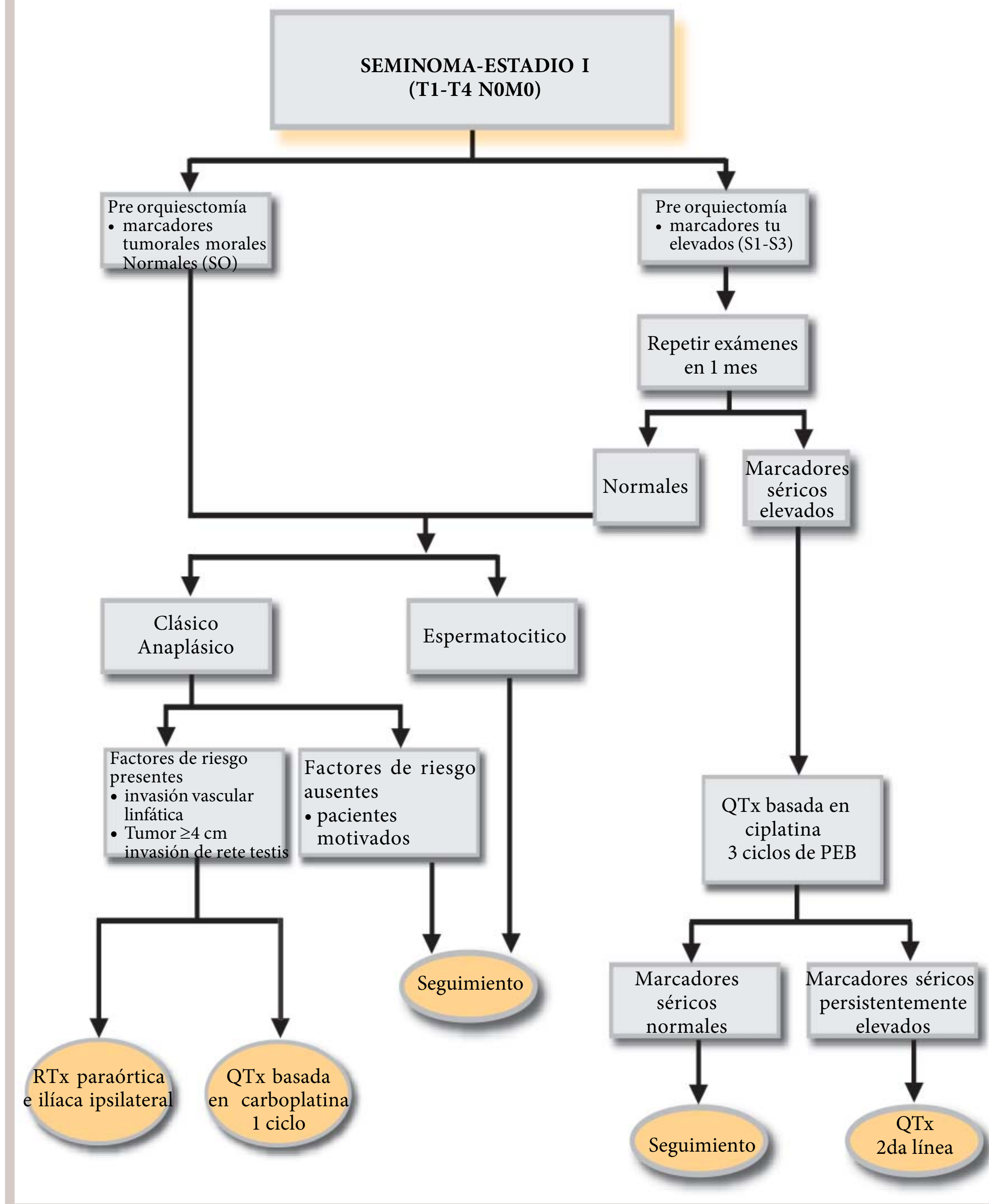
DIAGNÓSTICO



Algoritmo II

TUMORES GERMINATIVOS DE TESTÍCULO

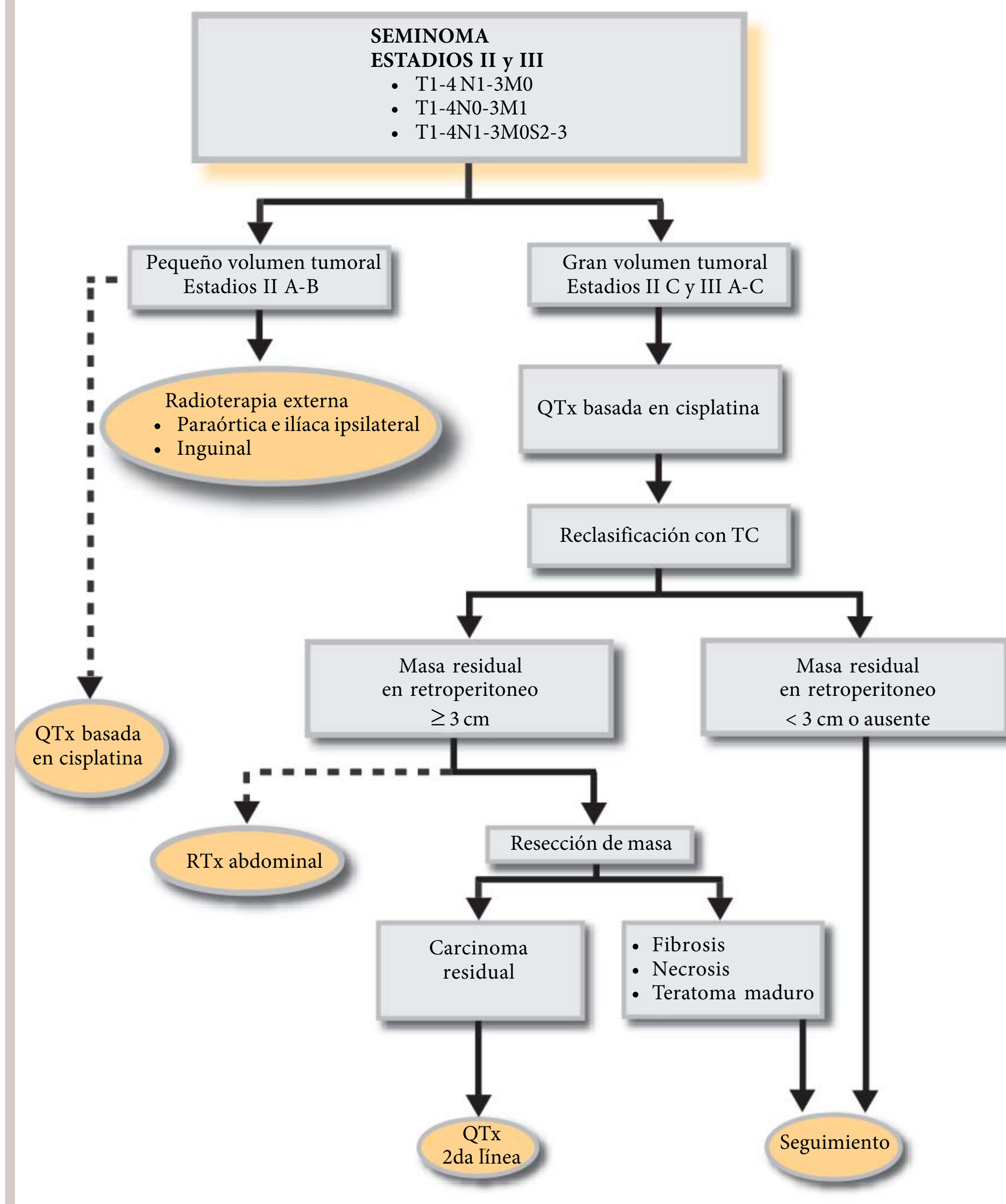
SEMINOMA ESTADIO I (pT1-T4 N0M0) TRATAMIENTO



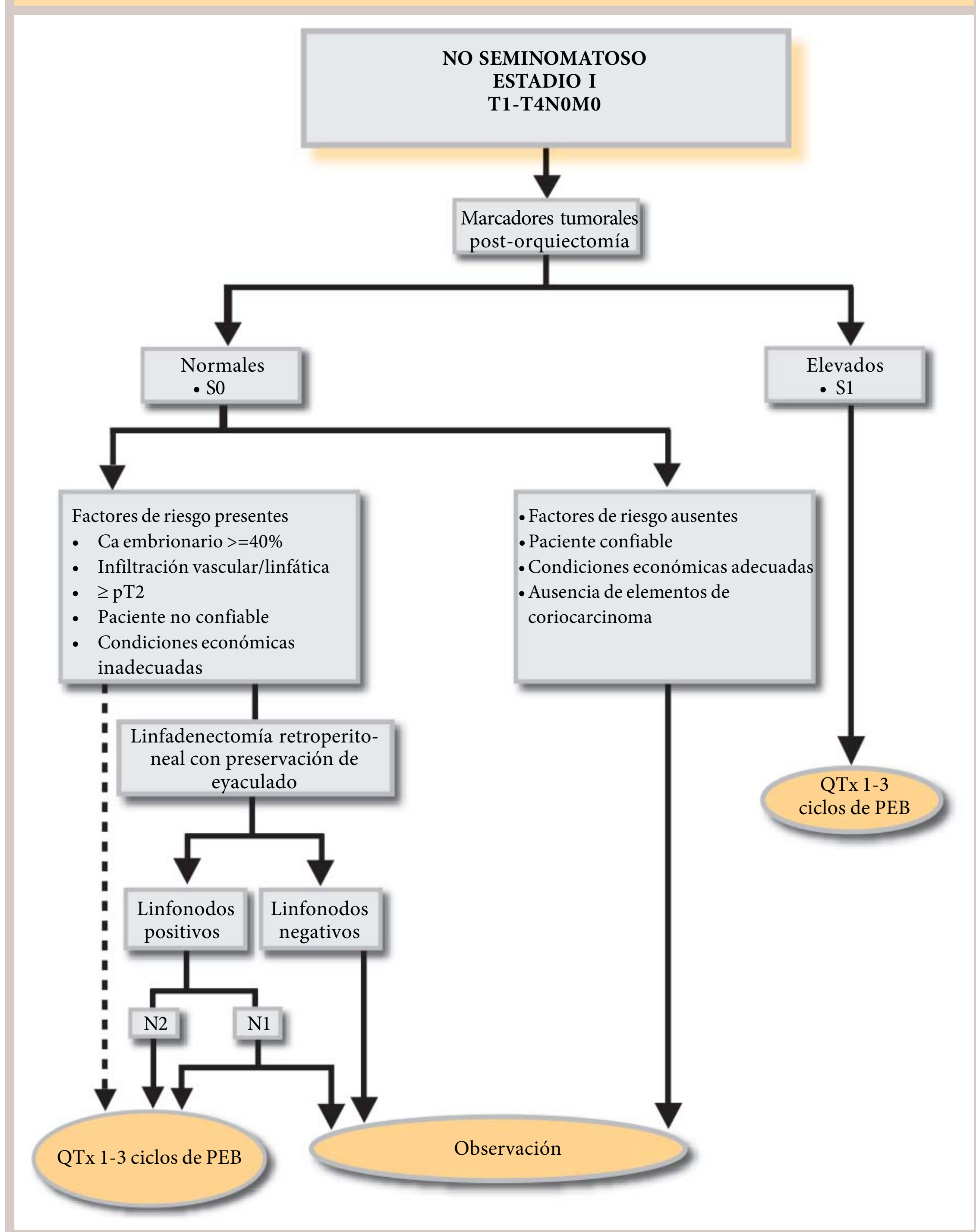
Algoritmo III

TUMORES GERMINATIVOS DE TESTÍCULO

SEMINOMA ESTADIOS II Y III (T1-4N1-3M0, T1-4N0-3M1, T1-4N1-3M0S2-3) TRATAMIENTO



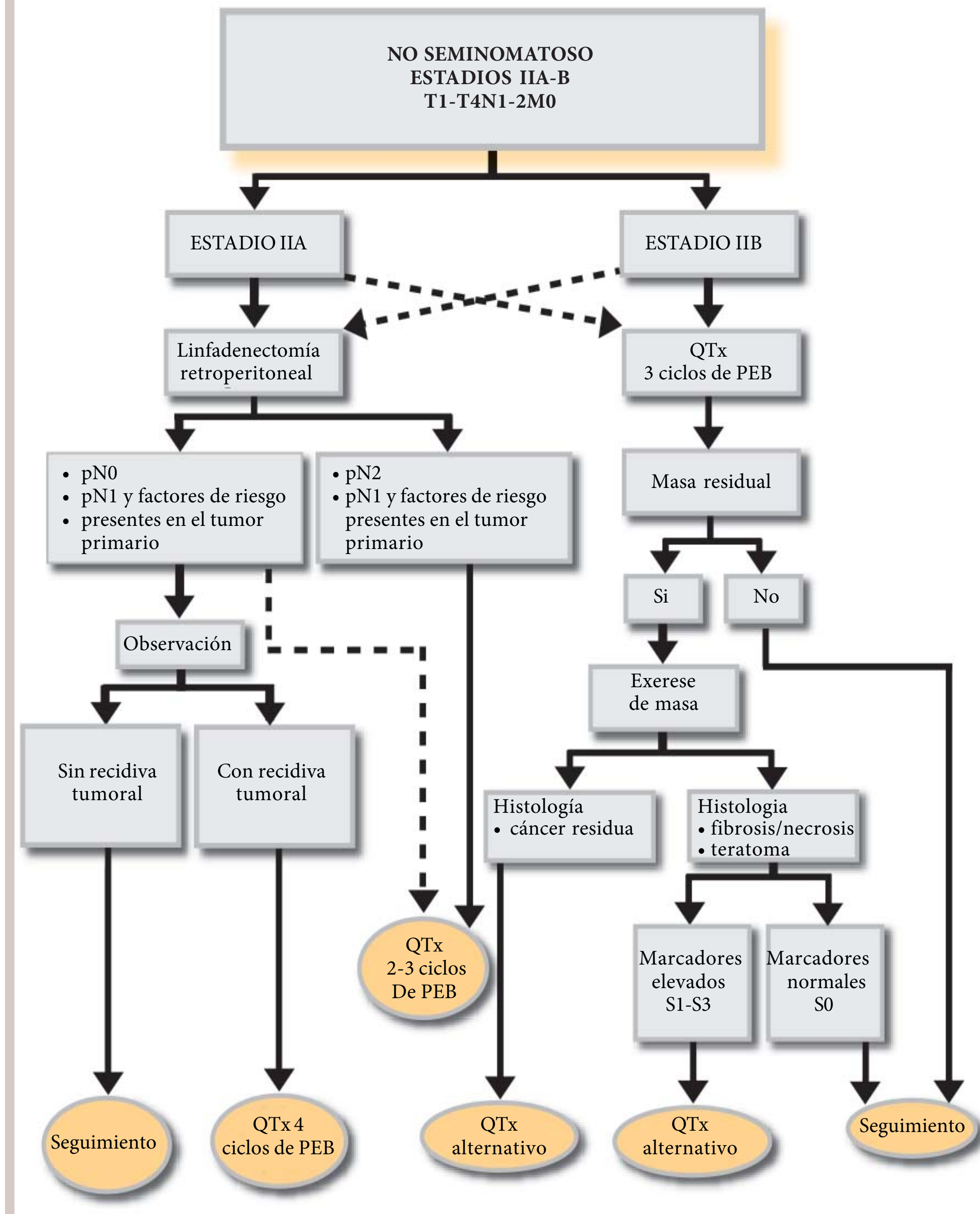
*RTx inguinal si hay violación escrotal o cirugías inguinoescrotales.


Algoritmo IV
TUMORES GERMINATIVOS
DE TESTÍCULO
NO SEMINONATOSO
ESTADIO I (T1-4N1-3M0
TRATAMIENTO
NO SEMINOMATOSO
ESTADIO I
T1-T4N0M0
Marcadores tumorales
post-orquiectomía
Normales
• S0
Elevados
• S1
Factores de riesgo presentes
• Ca embrionario >=40%
• Infiltración vascular/linfática
• ≥ pT2
• Paciente no confiable
• Condiciones económicas inadecuadas
• Factores de riesgo ausentes
• Paciente confiable
• Condiciones económicas adecuadas
• Ausencia de elementos de coriocarcinoma
Linfadenectomía retroperitoneal con preservación de eyaculado
QTx 1-3
ciclos de PEB
Linfonodos
positivos
Linfonodos
negativos
N2
N1
QTx 1-3 ciclos de PEB
Observación

Algoritmo V

TUMORES GERMINATIVOS DE TESTÍCULO

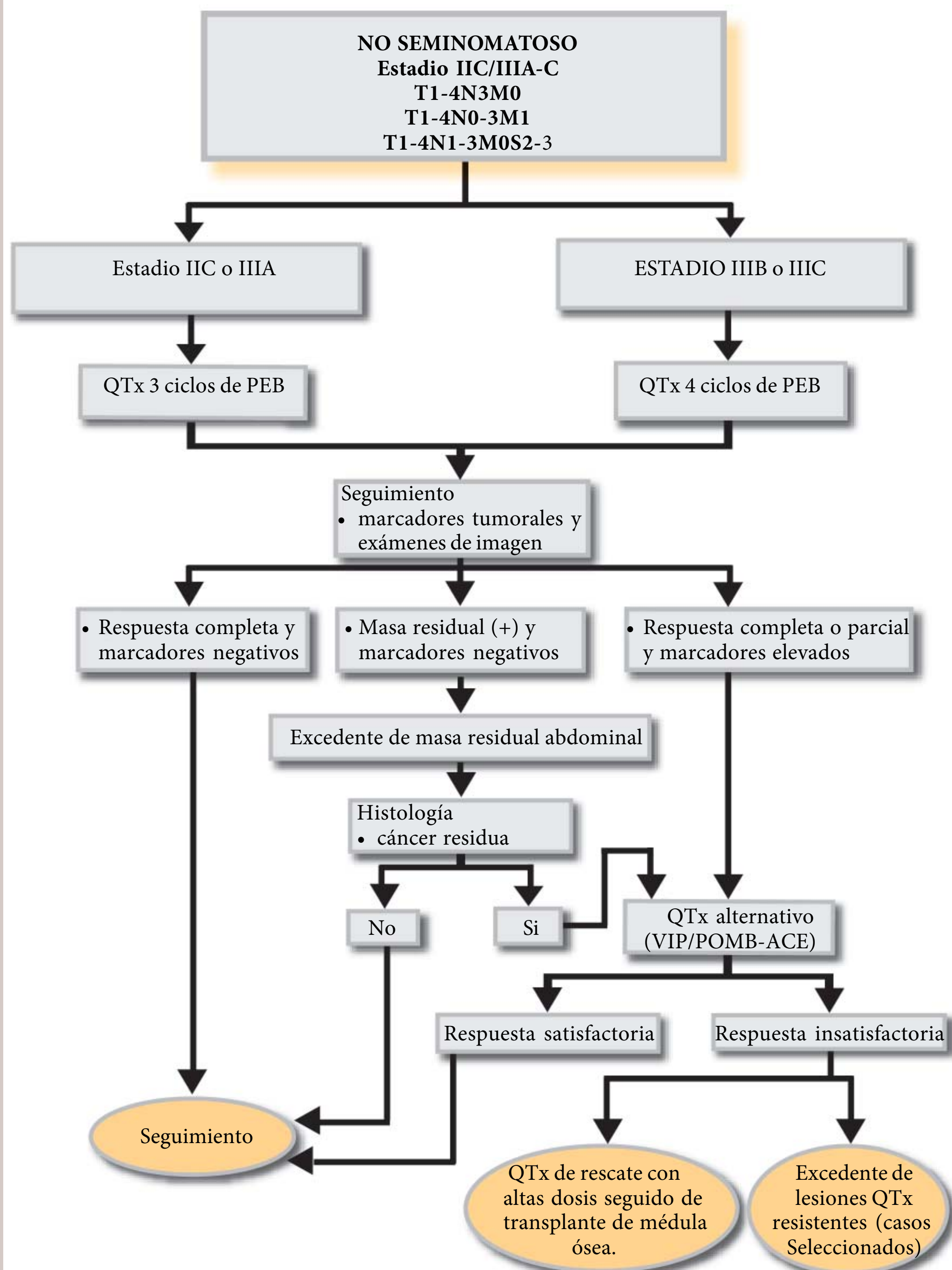
NO SEMINONATOSO ESTADIO IIA-B (T1-4N1-2M0 TRATAMIENTO



Algoritmo VI

TUMORES GERMINATIVOS DE TESTÍCULO

NO SEMINONATOSO - ESTADIO IIC/IIIA/C (T1-4N3M0, T1-4N0-3M1, T1-4N1-3M0S2-3) TRATAMIENTO



IMÁGENES ILUSTRATIVAS

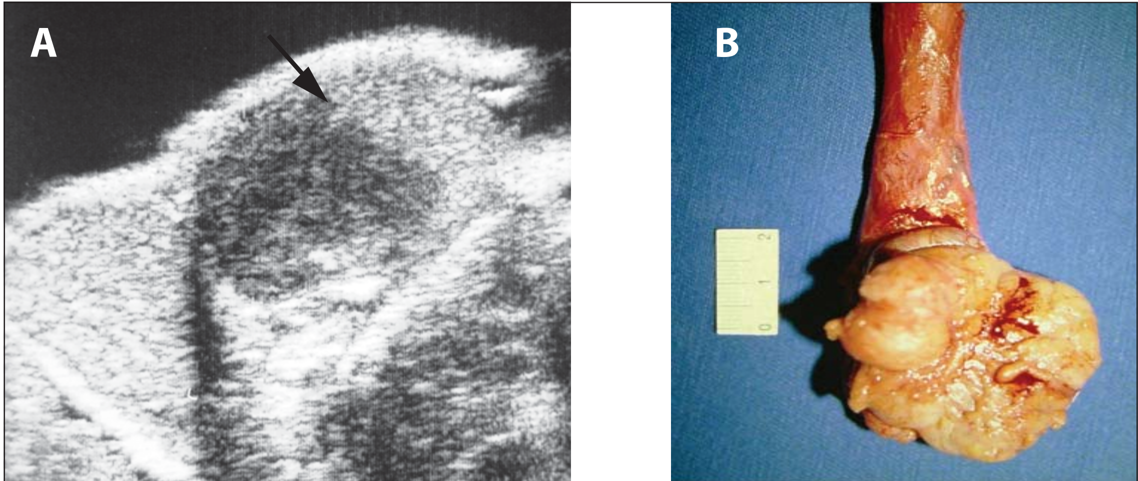


Imagen 8.1. A: Aspecto homogéneo de los tumores seminomatosos en la imagen por ultra sonido (flecha). **B:** Peca quirúrgica correspondiente.

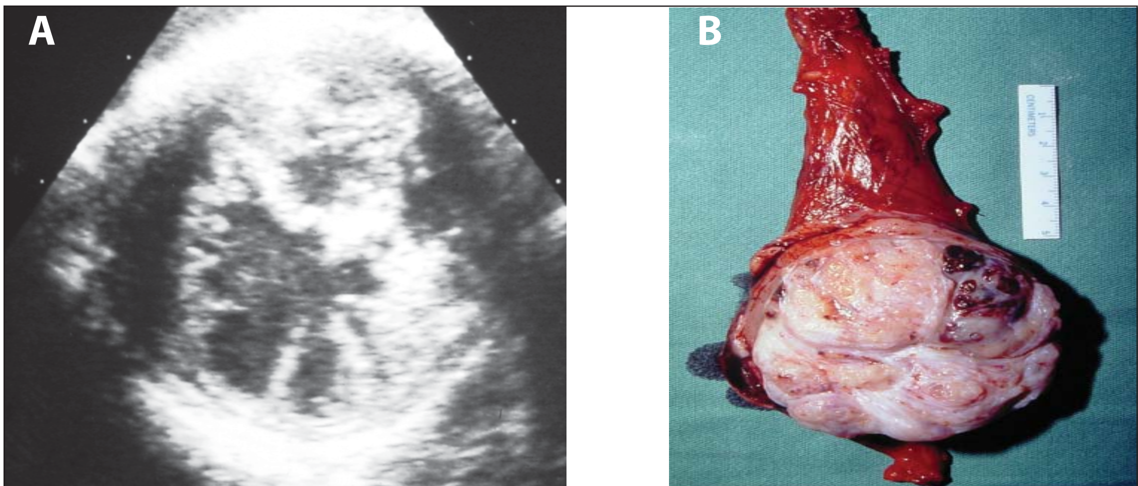


Imagen 8.2. A: Aspecto heterogéneo de los tumores seminomatosos en la imagen por ultra sonido (flecha). **B:** Peca quirúrgica correspondiente.

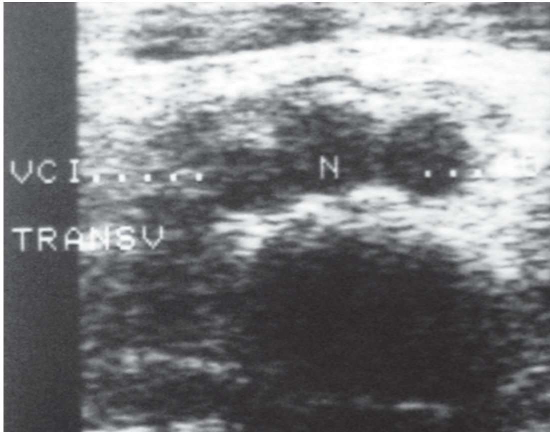


Imagen 8.3. Pequeño volumen de la enfermedad en el retroperitoneo. Seminoma. En ultra-sonografia demuestra linfonodo en la región inter-aorto-cava (N), entre la vena cava inferior (VCI) y la aorta en corte transversal.

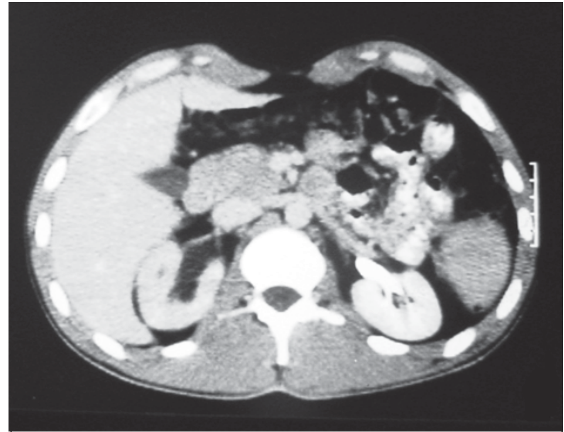
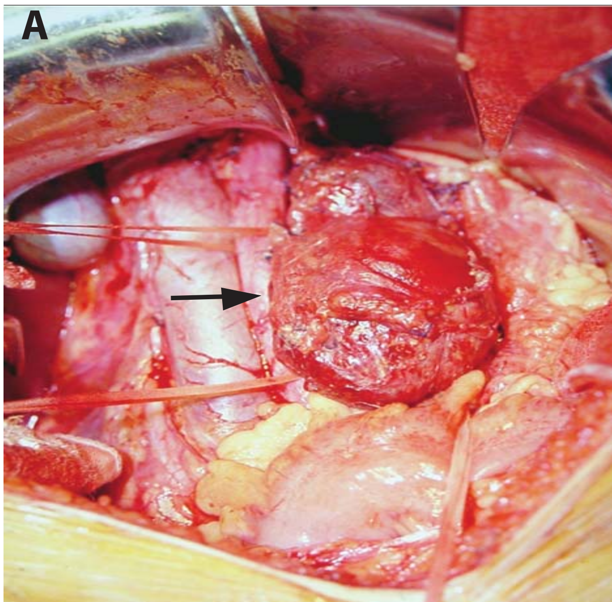


Imagen 8.4. Gran volumen de la enfermedad en el retroperitoneo. Tumor no-seminomatoso (teratocarcinoma). Tomografía computarizada demuestra masa tumoral junto al hilo renal directo, encima de la vena cava (flecha blanca). Nótese la hidronefrosis ispilateral (flecha negra).



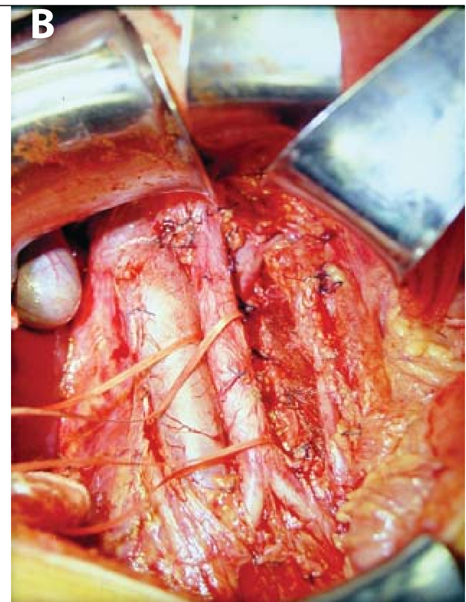


Imagen 8.5. Tumor no-seminomatoso. Linfadenectomia retroperitoneal. **A**: Masa residual pos-quimioterapia, con compresión de la aorta (flecha). **B**: Aspecto final, pos-quirúrgico.

Referencias bibliográficas

1. Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. World J Urol. 2004;22(1):2-14.

2. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. N Engl J Med. 1997;337(4):242-53.

3. Pompeo ACL, Carrerette FB, Rodrigues Netto N, et al. Carcinoma de células germinativas do testículo. In: Koff WJ, Pompeo ACL, Damião R, Carrerete F. Diretrizes em Uro-Oncologia. Expressão & Arte. 2005. p. 203-32.

4. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, Albers P, Beyer J, Kollmannsberger C, et al. European Germ Cell Cancer Consensus Group. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). Ann Oncol. 2004;15(9):1377-99.

5. Richie JP, Steele GS. Neoplasms of the testis. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al., editors. Campbell's Urology. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 2002. p. 2876-2910.

6. Leite KRM, Sadi MV. Tumores de células germinativas do testículo. Int Braz J Urol. 2003;29(Suppl 1):35-43.

7. Hoei-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Daugaard G, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. Ann Oncol. 2005;16(6):863-8.

8. Honecker F, Oosterhuis JW, Mayer F, Hartmann JT, Bokemeyer C, Looijenga LH. New insights into the pathology and molecular biology of human germ cell tumors. World J Urol. 2004;22(1):15-24.

9. Bosl GJ, Bajorin DF, Sheinfeld J. Cancer of the testis. In: DeVita VT, Jr HS, Rosenberg SA, editor. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7 ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1269-90.

10. Rashid HH, Cos LR, Weinberg E, Messing EM. Testicular microlithiasis: a review and its association with testicular cancer. Urol Oncol. 2004;22(4):285-9.

11. Warde P, Gospodarowicz MK, Panzarella T, Chow E, Murphy T, Catton CN, et al. Long term outcome and cost in the management of stage I testicular seminoma. Can J Urol. 2000;7(2):967-73.

12. Pamenter B, De Bono JS, Brown IL, Nandini M, Kaye SB, Russell JM, et al. Bilateral testicular cancer: a preventable problem? Experience from a large cancer centre. BJU Int. 2003;92(1):43-6.

13. Wroclawski ER. Dor escrotal aguda. In: Rodrigues Netto N, Wroclawski ER. Urologia: Fundamentos para o clínico. Sarvier: São Paulo. 2001; p.295-8.

14. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Lohrs U, Schubert GE, Mann K, Hartmann M, Dieckmann KP, Fassbinder J. Prognostic factors in seminomas with special respect to HCG: results of a prospective multicenter study. Seminoma Study Group. Eur Urol. 1999;36(6):601-8.

15. von Eyben FE, Blaabjerg O, Hyltoft-Petersen P, Madsen EL, Amato R, Liu F, Fritsche H. Serum lactate dehydrogenase isoenzyme 1 and prediction of death in patients with metastatic testicular germ cell tumors. Clin Chem Lab Med. 2001;39(1):38-44.

16. Hubert J, Descotes JL, Martin B. Urology imaging: imaging of germ cell tumors of the testis. Prog Urol. 2003;13(5):969-84.

17. May M, Helke C, Nitzke T, Seehafer M, Vogler H, Hoschke B. Diagnostic value of tumour marker regression models in stage 1 marker-positive testicular cancer. Urol Int. 2004; 73(4):329-36.

18. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Horwich A, Klepp O, Laguna MP, Pizzocaro G. Guidelines on testicular cancer. Eur Urol. 2005;48(6):885-94.

19. Lauenstein TC, Goehde SC, Herborn CU, Goyen M, Oberhoff C, Debatin JF, Ruehm SG, Barkhausen J. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. Radiology. 2004;233(1):139-48..

20. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F, Lang A, Kletter K, Dohmen BM, Dittrich C, Pont J. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. J Clin Oncol. 2004;22(6):1034-9.

21. Shvarts O, Han KR, Seltzer M, Pantuck AJ, Belldegrun AS. Positron emission tomography in urologic oncology. Cancer Control. 2002;9(4):335-42.

22. De Santis M, Bokemeyer C, Becherer A, Stoiber F, Oechsle K, Kletter K, et al. Predictive impact of 2-18fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma. J Clin Oncol. 2001;19(17):3740-4.

23. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Testis. In: Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, editors. American Joint Committee on Cancer (AJCc) Cancer Staging Manual. 5 ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1997.

24. Sheinfeld J, McKiernan J, Bosl GJ. Surgery of testicular tumors. In: Walsh PC, Waughan ED, editors. Campbell's Urology. 8ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders; 2002:2920-44.

25. Yossepowitch O, Baniel J. Role of organ-sparing surgery in germ cell tumors of the testis. Urology. 2004;63(3):421-7.

26. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C, et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. J Clin Oncol. 2003;21(8):1505-12.

27. Lai PP, Bernstein MJ, Kim H, Perez CA, Wasserman TH, Kucik NA. Radiation therapy for stage I and IIA testicular seminoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994;28(2):373-9.

28. Huddart RA, Norman A, Moynihan C, Horwich A, Parker C, Nicholls E, et al. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. Br J Cancer. 2005;93(2):200-7.

29. Crepieux P, Lecureuil C, Marion S, Kara E, Piketty V, Martinat N, Guillou F, Royere D, Reiter E. A mechanistic overview on male infertility and germ cell cancers. Curr Pharm Des. 2004;10(5):449-69.

30. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. J Clin Oncol. 2002;20(22):4448-52.

31. Sogani PC, Perrotti M, Herr HW, Fair WR, Thaler HT, Bosl G. Clinical stage I testis cancer: long-term outcome of patients on surveillance. J Urol. 1998;159(3):855-8.

32. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, Von Der Masse H, Rustin GJ, Joffe JK, et al. Radiotherapy versus single dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomized trial. Lancet. 2005;366(9482)293-300.

33. Hermans BP, Sweeney CJ, Foster RS, Einhorn LE, Donohue JP. Risk of systemic metastases in clinical stage I nonseminoma germ cell testis tumor managed by retroperitoneal lymph node dissection. J Urol. 2000;163(6):1721-4

34. Steyerberg EW, Keizer HJ, Sleijfer DT, Fossa SD, Bajorin DF, Geri A, de Wit R, Kirkels WJ, Koops HS, Habbema JD. Retroperitoneal metastases in testicular cancer: role of CT measurements of residual masses in decision making for resection after chemotherapy. Radiology. 2000;215(2):437-44.

35. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Souchon R, Sautter-Bihl ML, Sauer R, et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical tril. J Clin Oncol. 2003;21(6):1101-6.

36. Toner GC, Stockler MR, Boyer MJ, Jones M, Thomson DB, Harvey VJ, Olver IN, Dhillon H, McMullen A, Gebski VJ, Levi JA, Simes RJ. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ-cell tumours: a randomised trial. Australian and New Zealand Germ Cell Trial Group. Lancet. 2001;357(9258):739-45.

37. Pico JL, Rosti G, Kramar A, Wandt H, Koza V, Salvioni R, Theodore C, Lelli G, Siegert W, Horwich A, Marangolo M, Linkesch W, Pizzocaro G, Schmoll HJ,

Bouzy J, Droz JP, Biron P; Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG-FNCLCC), France; European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. Ann Oncol. 2005;16(7):1152-9.

38. Sheinfeld J. Post-chemotherapy retroperitoneallymph node dissection and re-dissection of residual masses for germ cell tumors of the testis. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, editores. Genitourinary Oncology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:616-23.

39. Palese MA, Su LM, Kavoussi LR. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy. Urology. 2002;60(1):130-4.

40. Flechon A, Bompas E, Biron P, Droz JP. Management of post-chemotherapy residual masses in advanced seminoma. J Urol. 2002;168(5):1975-9.

41. Steyerberg EW, Donohue JP, Geri A, et a!. Residual masses after chemotherapy for metastatic testicular cancer: the clinical implications of the association between retroperitoneal and pulmonary histology. Re-analysis of Histology in Testicular Cancer (ReHiT) Study Group. J Urol. 1997;158(2):474-8.

42. Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS, et al. Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. J Urol. 1997;157(3):860-2.

43. Mosharafa AA, Foster RS, Leibovich BC, Bihrle R, Johnson C, Donohue JP. Is postchemotherapy resection of seminomatous elements associated with higher acute morbidity? J Urol. 2003;169(6):2126-8.

44. Motzer RJ, Mazumdar M, Bajorin DF, Bosl GJ, Lyn P, Vlamis V. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. J Clin Oncol. 1997; 15 (7):2546-52.

45. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, Bains M, Mariani T, Bacik J, Bajorin D, Bosl GJ. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. J Clin Oncol. 2000;18(12):2413-8.

46. Kollmannsberger C, Schleucher N, Rick O, Metzner B, Hartmann JT, Schoffski P, Beyer J, Casper J, Sosada M, Schmoll HJ, Bohlke I, Meisner C, Kanz L, Bokemeyer C. Analysis of salvage treatments for germ cell cancer patients who have relapsed after primary high-dose chemotherapy plus autologous stem cell support. Eur J Cancer. 2003;39(6):775-82.

47. Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, Schoeffski P, Metzner B, Hartmann JT, Rick O, Stengele K, Hohloch K, Spott C, Kanz L, Bokemeyer C. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2004;22(1):108-14.

48. Chevreau C, Mazerolles C, Soulie M, Gaspard MH, Mourey L, Bujan L, Plante P, Rischmann P, Bachaud JM, Malavaud B. Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in high-risk stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion. Eur Urol. 2004;46(2):209-15.

49. Nonomura N, Nishimura K, Takaha N, Inoue H, Nomoto T, Mizutani Y, Nakao M, Okuyama A, Miki T. Nerve-sparing retroperitoneallymph node dissection for advanced testicular cancer after chemotherapy. Int J Urol. 2002 Oct;9(10):539-44.

50. Tobias-Machado M, Zambon JP, Ferreira AD, Medina JA, Juliano RV, Wroclawski ER. Retroperitoneal lymphadenectomy by video-laparoscopic transperitoneal approach in patients with NSTT. Int Braz J Urol. 2004;30(5):389-97.

51. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Kattan MW, Stasi J, Bajorin DF, Sheinfeld J. Retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer: impact of patient selection factors on outcome. J Clin Oncol. 2005;23(12):2781-8.

52. Colls BM, Harvey VJ, Skelton L, Frampton CM, Thompson PI, Bennett M, et al. Late results of surveillance of clinical stage I nonseminoma germ cell testicular tumours: 17 years' experience in a national study in New Zealand. BJU Int. 1999;83(1):76-82.

53. Jewett MA, Grabowski A, Mc Kiernan J. Management of recurrence and follow-up strategies for patients with nonseminoma testis cancer. Urol Clin N Am. 2003;30:819-30.

54. Frohlich MW, Small EJ. Stage II nonseminomatous testis cancer: the roles of primary and adjuvant chemotherapy. Urol Clin North Am. 1998;25(3):451-9.

55. Agarwal A, Said TM. Implications of systemic malignancies on human fertility. Reprod Biomed Online. 2004;9(6):673-9.

56. Oldenburg J, Alfsen GC, Lien HH, Aass N, Waehre H, Fossa SD. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. J Clin Oncol. 2003;21(17):3310-7.

57. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, Germa-Lluch JR, Bouzy J, Ragan D, et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy - results from an international study group. J Clin Oncol. 2001;19(10):2647-57.

58. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. J Clin Oncol. 1997;15(2):594-603.

59. Kollmannsberger C, Nichols C, Meisner C, Mayer F, Kanz L, Bokemeyer C. Identification of prognostic subgroups among patients with metastatic 'IGCC-CG poor-prognosis' germ-cell cancer: an explorative analysis using cart modeling. Ann Oncol. 2000;11(9):1115-20.

60. Mazumdar M, Bajorin DF, Bacik J, Higgins G, Motzer RJ, Bosl GJ. Predicting outcome to chemotherapy in patients with germ cell tumors: the value of the rate of decline of human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein during therapy. J Clin Oncol. 2001;19(9):2534-41.

61. de Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, de Prijck L, Collette L, Sylvester R. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Cancer. 1998;78(6):828-32.

62. Fizazi K, Culine S, Kramar A, Amato RJ, Bouzy J, Chen I, et al. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors. J Clin Oncol. 2004;22(19):3868-76.

63. Edelman MJ, Meyers FJ, Siegel D. The utility of follow-up testing after curative cancer therapy. A critica I review and economic analysis. J Gen Intern Med. 1997;12(5):318-31.

64. Gietema JA, Meinardi MT, Sleijfer DT, Hoekstra HJ, van der Graaf WT. Routine chest X-rays have no additional value in the detection of relapse during routine follow-up of patients treated with chemotherapy for disseminated nonseminomatous testicular cancer. Ann Oncol. 2002;13(10):1616-20.

65. Nathan PD, Rustin GR. The role of CT scanning in the surveillance of testicular tumours. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2003;15(3):121-2.

66. Harvey ML, Geldart TR, Duell R, Mead GM, Tung K. Routine computerised tomographic scans of the thorax in surveillance of stage I testicular non-seminomatous germ-cell cancer - a necessary risk? Ann Oncol. 2002;13(2):237-42.



Capítulo 9

Carcinoma de Uretra

Antonio Carlos Lima Pompeo • Eric Roger Wroclawski • Márcus Vinicius Sadi

Epidemiología

Los tumores de la uretra son raros y representan menos del 1% de las neoplasias urológicas son más comunes en las mujeres y después de la quinta década de la vida. Su pronóstico depende de la localización anatómica y el grado de invasión tumoral. Los tumores superficiales ubicados en la uretra distal tienen un buen pronóstico. Por el contrario, los tumores uretrales posteriores tienden a ser invasivos y localmente avanzados al momento del diagnóstico, a pesar del tratamiento agresivo, rara vez son curables. La frecuencia relativa de los tumores distales y proximales es 1:2-3. [1,2]

Patología

Pueden ocurrir diferentes tipos histológicos de tumores malignos, dependiendo del segmento afectado de la uretra.
Para las mujeres, el epitelio de revestimiento de células transicionales de la uretra proximal, mientras que los dos tercios distales tienen un revestimiento de células escamosas. El carcinoma espinocelular –de cé-

lulas escamosas– representa la neoplasia uretral más frecuente en una mujer. Representan el 60% de los casos y, en general, son distales, pequeños y de bajo grado. El carcinoma de células transicionales que representan el 20% de los casos y predomina en la uretra proximal. Tienden a ser invasivos, extensos y de alto grado. Los adenocarcinomas son poco frecuentes, y ocurren en aproximadamente el 10% de los casos. Se originan en la metaplasia de las innumerables glándulas submucosas de la uretra. Los melanomas y sarcomas son muy raros.[2,3-8]

En los hombres, la uretra posterior, prostática y membranosa, es revestida por epitelio de células de transición, mientras que los segmentos anteriores, bulbar y peniano están cubiertos de epitelio cilíndrico estratificado.

Los tumores de la uretra bulbo-membranosa son más frecuentes, representan el 60% de todos los cánceres de la uretra masculina, seguido de los ubicados en la uretra peniana, que representan el 30% del total de los casos. El tipo histológico más frecuente es el carcinomaespinocelular, que representa el 80% de estos tumores. Los adenocarcinomas ocurren en el 5% de los casos, y el resto son tumores uroteliales primarios.[9-13] *Tabla 9.1*

Tabla 9.1. **Tipos histológicos de tumores malignos de uretra**[2]

	ESPINO CELULAR	CÉLULAS TRANSICIONALES	ADENO CARCINOMAS	OTROS
Mujeres	60%	20%	10%	10%
Hombres	80%	15%	5%	<1%

Como el epitelio del revestimiento de la uretra prostática es de células de transición, tumores del trígono y/o cuello de la vejiga a menudo pueden confundirse con tumores primarios de la uretra posterior. De hecho, hasta el 10% de los pacientes sometidos a una cistectomía para el tratamiento del carcinoma urotelial de vejiga pueden presentar comprometida la uretra prostática.[14,15]

Factores de Riesgo

No se sabe con exactitud los factores de riesgo de la génesis de los tumores de la uretra, pero se cree que los procesos inflamatorios crónicos

tienen un papel importante en su desarrollo. Esta teoría se justifica por el hecho de que muchos pacientes refieren antecedentes de enfermedades de transmisión sexual, incluida la infección por virus del papiloma humano y la infección crónica del tracto urinario. Se sospecha que en las mujeres también puede existir relación con enfermedades proliferativas de la uretra, como pólipos, barbillas y leucoplasia.[1,3,6]
Los pacientes con carcinoma urotelial de vejiga tienen un riesgo mayor de desarrollar cáncer de uretra. Por lo tanto, la atención especial es necesaria en el seguimiento de los pacientes después de la cistectomía radical en la que se conserva la uretra.[15-19]

Cuadro clínico

El cáncer inicial de uretra puede no presentar síntomas. Sin embargo, en muchos casos, los tumores son avanzados y los síntomas dependen de su ubicación. *Tabla 9.2*

Tabla 9.2. **Manifestaciones clínicas de los tumores de la uretra**
• Hematuria o hemorragia uretral
• Flujo urinario débil
• Aumento de la frecuencia urinaria
• Retención urinaria
• Dolor en las micciones
• Dolor durante la actividad sexual
• Secreción uretral
• Endurecimiento o hinchazón del pene y el perineo
• Endurecimiento o hinchazón de los labios pequeños y grandes
• Fístula uretrocutanea o uretrovaginal
• Absceso periuretral
• Linfadenopatía inguinal

En las mujeres, los síntomas incluyen aumento de la frecuencia urinaria, retención urinaria e infección, sangrado vaginal, dispareunia, causada por la presencia de masa tumoral obstructiva. En los hombres, los tumores de la uretra distal son más fáciles de identificar como se manifiesta por una masa palpable en el camino de la uretra, lo que lleva a una disminución del flujo urinario, sangrado uretral o secreción uretral. Los tumores proximales se presentan tardíamente con el diagnós-

tico de obstrucción urinaria, lo que contribuye a la aparición de un absceso periuretral, y la fístulas uretrocutaneas y compromiso de la piel del pene o perineal.[2,3,8,10]

Diagnóstico

El detalle en la historia clínica y examen físico, incluyendo la palpación rectal y bimanual de la región pélvica son obligatorios. **Algoritmo I**

Se debe realizar una uretrocistografía retrógrada y miccional cuando hay sospecha de estenosis uretral, porque hay una relación causal entre estas dos enfermedades. En estos casos, puede ser que no se llene la uretra. En las mujeres con quejas miccionales, el ultrasonido (US) o transvaginal puede mostrar masas uretrales o divertículos de la uretra con tumores en su interior.[20,21]

Entretanto, un diagnóstico definitivo de neoplasia maligna de la uretra se establece mediante biopsia de lesión, obtenidos directamente en los casos de tumores distales o durante uretrocistoscopia en las lesiones proximales. La citología oncótica tiene poco valor, mas el mismo examen de la secreción uretral, cuando está presente, puede ser útil y debe ser realizado.[22]

Clasificación

Los principales factores determinantes de la supervivencia son la localización anatómica del tumor, su tamaño y grado de invasión de los tejidos. El tipo histológico de tumor tiene menos importancia como factor de pronóstico.[23]

La resonancia magnética (RM) de abdomen, la pelvis y la uretra, es el método preferencial para la estadificación de estos tumores. El US y/o la tomografía computarizada (TC) se pueden utilizar cuando hay imposibilidad para realizar la resonancia magnética. Otros estudios de imágenes útiles en la clasificación incluyen RX y/o TC de tórax y la mapografía del esqueleto en la presencia de dolores óseos.[20,24,25]

El sistema de clasificación TNM es el más empleado. *Tabla 9.3*

Tabla 9.3 **Sistema 2002 -TNM del cáncer de uretra**

T	Tumor primario
TX	Tumor primario no evaluado
T0	No hay evidencia de tumor
Ta	Carcinoma no invasivo papilar, polipoide o verrugoso
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor invade tejido conectivo subepitelial
T2	Tumor invade cuerpo esponjoso o musculatura periuretral o próstata
T3	Tumor que invade cuerpo cavernoso de los tejidos adyacentes a la cápsula de la próstata o la vagina anterior o cuello de la vejiga
T4	Tumor que invade otros órganos adyacentes
N	Linfonodos regionales
NX	Linfonodos no evaluado
N0	Ausencia de linfonodos comprometidos
N1	Apenas un linfonodo comprometido ≤2 cm
N2	Un linfonodo o más > 2 cm y ≤5 cm
N3	Uno o más linfonodos comprometidos > 5 cm
M	Metástasis a distancia
MX	Metástasis no evaluado
M0	No hay metástasis hematógena
M1	Presencia de metástasis hematógena

Tratamiento

El tratamiento depende del sexo, el estado general del paciente, el estadio y la localización del tumor. La extirpación quirúrgica del tumor es el tratamiento de elección. La experiencia adquirida con estos tipos de cáncer puede indicar algunos principios terapéuticos:[26-29]

a) La resección completa del tumor resulta la mayor posibilidad de curación;
b) los límites de la resección debe ser amplios para reducir al mínimo el riesgo de recidiva local;
c) cirugía conservadora puede ser apropiada para los tumores distales;
d) los tumores proximales requieren cirugía radical que incluyen penectomía parcial o total, cistouretrectomia, cistoprostatectomia o exenteración pélvica anterior con linfadenectomía pélvica y posiblemente inguinal;

e) la radioterapia y la quimioterapia se utilizan con frecuencia como medidas complementarias.

Por otro lado, debido a la rareza de estos tumores se carece de pruebas científicas sólidas para determinar con precisión el mejor tratamiento que se instituya y el patrón ideal de seguimiento.

Tumores de uretra anterior

Mujeres

Si el tumor es superficial –etapas Ta y Tis– y está cerca del meato uretral, la extirpación quirúrgica del tumor o electroresección de neoplasia tiene aceptación y tiene buenos resultados. El uso del láser en estos casos es también una alternativa. Lesiones más grandes y más invasivas –etapas T1 y T2– se pueden tratar con radioterapia externa y / o intersticial, como una alternativa al tratamiento convencional, que es la uretrectomia distal. Tumores invasivos –T3– o recurrentes tratados por exenteración pélvica anterior con linfadenectomía pélvica y o eventual linfadenectomía inguinal y derivación urinaria. El tratamiento multimodal debe ser considerado.[30-32] **Algoritmo II**

Hombres

Para los pocos casos donde los pacientes tienen tumores de la uretra anterior que comprometen sólo la mucosa –estadio Tis y Ta– la escisión quirúrgica o electroresección del tumor está indicada y tiene buenas posibilidades de curación. Los tumores superficiales –T– localizados en la uretra peniana pueden ser tratados sólo con resección de la uretra preservándose de los cuerpos cavernosos, pero es la situación poco común. Para las lesiones de las etapas de la fosa navicular –estadios T1, T2, T3–, debe haber una amputación del glande. Tumores infiltrativos estadios T1, T2, T3 de la uretra del pene que se encuentran en el tercio distal se tratan con penectomía parcial, teniendo cuidado de preservar los márgenes quirúrgicos libres de 1 a 2 cm. Los tumores de la uretra peniana de localización proximal son tratados con amputación total del pene. El valor de la radioterapia en los tumores de la uretra anterior

aún no están bien definidos, pero puede ser el tratamiento de elección para pacientes que no aceptan la amputación del pene.[26,29,33]

Algoritmo III

Para ambos sexos, si existieran ganglios linfáticos inguinales palpables o exámenes de imágenes sospechosas, se recomienda una biopsia de los mismos. Si es positiva, hay que proceder con linfadenectomía inguinal, ya que el control del cáncer aún se puede obtener cuando hay enfermedad ganglionar mínima. Si es negativa, como no hay ningún beneficio terapéutico de la linfadenectomía profiláctica sólo se recomienda una evaluación inguinal cuidadosa cada tres o cuatro meses. **Algoritmo IV**

Tumores de uretra posterior

Mujeres

Los carcinomas de la uretra femenina que comprometen su porción proximal o la totalidad de su extensión por lo general se infiltran en los tejidos adyacentes y presentan una alta incidencia de compromiso de los linfonodos inguinales y pélvicos. La evolución clínica no es favorable en estos casos, excepto cuando los tumores son pequeños. Las mejores respuestas terapéuticas se obtienen con excentración pélvica anterior seguida por la derivación urinaria. Debido a la agresividad de este tumor, puede haber una necesidad para la resección de la rama inferior de pubis para promover márgenes quirúrgicos adecuados y reducir al mínimo el riesgo de recidiva local. Si utilizan retazos miocutáneos para facilitar el cierre del perineo y la reconstrucción vaginal.[2,30,31,34]

A pesar de la cirugía radical, la supervivencia a 5 años para estos casos es entre el 10 y el 20%. Por lo tanto, es razonable asociar radioterapia preoperatoria con la intención de reducir el volumen del tumor a pesar de la falta de estudios comparativos. Una linfadenectomía pélvica se debe realizar al mismo tiempo que la evisceración anterior, porque los casos con enfermedad ganglionar mínima se pueden curar. Una linfadenectomía inguinal debe ser realizada solamente en presencia de linfonodos cuya biopsia demuestre presencia de cáncer.[32,33]

Para los pacientes con tumores infiltrativos de más de 4 cm, la sobrevida de cinco años es inferior al 10%. En estos casos, se puede utilizar una combinación de quimioterapia sistémica asociada con la radioterapia externa, seguida de cirugía radical, pero no existen estudios randomi-

zados que demuestren la superioridad de esta combinación terapéutica. En estos casos, la quimioterapia para los tumores epidermoides son fluoracil y mitomicina, mientras que para los tumores transicionales son gemcitabina y cisplatina.[2]
Para los pocos pacientes con tumores superficiales menores de 2 cm, la radioterapia o la extirpación de las lesiones o la combinación de ambos tratamientos sin evisceración pélvica puede promover buenos resultados clínicos con una supervivencia a 5 años en el 60%.[2,30]
Algoritmo V

Hombres

Los tumores pequeños y superficiales de la uretra posterior son muy raros y pueden ser tratados con fulguración o láser, resección transuretral de la lesión o la resección segmentaria con anastomosis primaria de la uretra. Sin embargo, el momento de diagnóstico de la mayoría de los pacientes con carcinoma extenso e infiltrante, con metástasis en los ganglios linfáticos y a distancia, y con frecuencia son subclasificados. El tratamiento de estos casos es cistoprostatectomia radical con linfadenectomía pélvica, incluyendo la resección del pubis, diafragma urogenital y genitalia.[34,37] Estos procedimientos son muy grandes, y la incidencia de complicaciones es significativa después del tratamiento, incluyendo infecciones, obstrucción intestinal, úlceras y fístulas cutáneas y estenosis de anastomosis. **Algoritmo VI**
A pesar de la radicalidad quirúrgica, las recurrencias locales son frecuentes, sólo 10 a 15% de los pacientes sobreviven 5 años. En un intento por evitar la cirugía pélvica y genital mutiladora, algunos pocos relatos muestran que los pacientes con tumores espinocelulares de la uretra bulbo-membranosa tratados exclusivamente con la quimioterapia y la radioterapia pueden tener una tasa de supervivencia de hasta 4 años.[37]
El tratamiento combinado puede ser superior al unimodal. Por lo tanto, la radioterapia y poliquimioterapia deben ser asociadas de manera neo-adyuvante o complementaria a la cirugía.
Cuando existen ganglios linfáticos inguinales palpables, se recomienda una biopsia de los mismos. Si es positiva, se debe proceder con linfadenectomía ipsilateral o bilateral. Si es negativa, se recomienda hacer un seguimiento con una palpación inguinal cuidadosa cada tres o cuatro meses.

Tumores metastásicos

Los pacientes con tumores metastásicos de la uretra deben ser dirigidos a los protocolos de poliquimioterapia sistémica. No existen estudios clínicos adecuados para la correcta evaluación de la respuesta terapéutica. Algunas evidencias sugieren que los tumores de células de transición de la uretra pueden presentar respuestas clínicas similares a los tumores de vejiga, cuando se someten a los mismos esquemas. De forma similar a los esquemas utilizados para un cáncer del conducto anal y el esófago, los pacientes con tumores espinocelulares se pueden beneficiar de 5-fluoracil y mitomicina asociadas o no a cisplatina.[38,39]

Algoritmo VII

Pronóstico

Las personas con tumores superficiales y de localización distal tienen un buen pronóstico, mientras que aquellos con tumores proximales e invasivos evolucionan desfavorablemente. La supervivencia a los 5 años para los pacientes con tumores no invasivos tratados con cirugía y/o radioterapia es de aproximadamente un 60%. Los pacientes con tumores invasivos tienen una mortalidad perioperatoria entre 1 y el 2% y las recaídas se producen en más del 50% de los casos, a pesar del tratamiento multimodal. No existen medidas conocidas para prevenir este tipo de cáncer.

Seguimiento

Es importante la vigilancia clínica detallada, con la atención centrada en nuevos signos y síntomas como hematuria, disminución del volumen de orina, alteraciones miccionales en los casos en que se ha conservado la uretra, la pérdida de peso, dolor de espalda y de huesos. Se debe realizar la palpación de la uretra, el pene, el perineo y los ganglios inguinales. Exámenes convencionales de laboratorio, citología oncótica de orina y lavado vesical, y uretrocistoscopia en los casos de la uretra residual deben realizarse de forma periódica. Anormalidades encontradas deben ser biopsiadas. US del abdomen y la pelvis se deben realizar con frecuencia para identificar las recidivas locales o hidronefrosis o pélvica. Complementación con TC o RM de abdomen y la pelvis pue-

de ser necesario. Las radiografías de tórax se deben realizar periódicamente después del tratamiento. El mapeo del esqueleto se hace necesario cuando hay dolor en los huesos o cambios en la fosfatasa alcalina.

La periodicidad de las pruebas complementarias solicitadas deberá estar adaptada a las características de cada caso. Los pacientes con tumores pequeños, distal y bien diferenciados pueden ser seguidos en intervalos más largos, mientras que aquellos con tumores invasivos y más agresivos requieren un seguimiento más frecuentes. *Tabla 9.4*

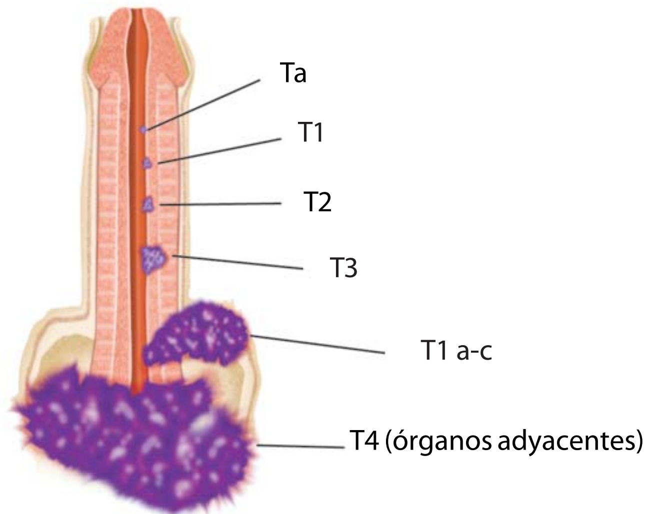
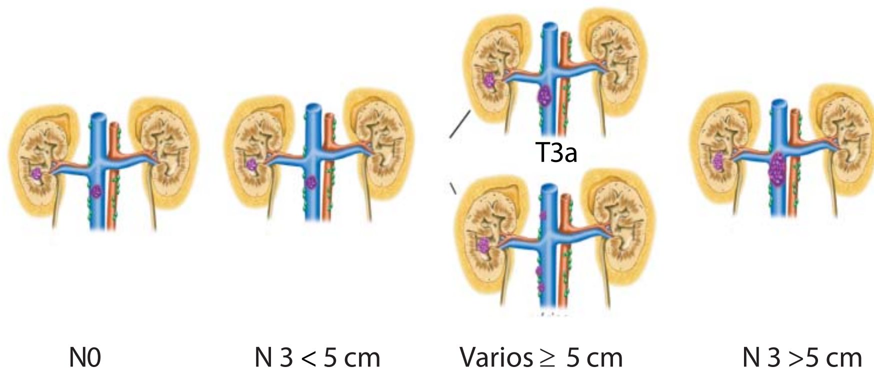
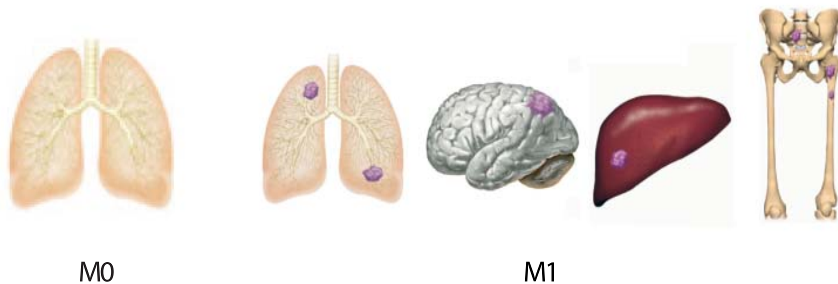
TABLA 9.4 **Seguimiento recomendado para pacientes con cáncer de uretra**

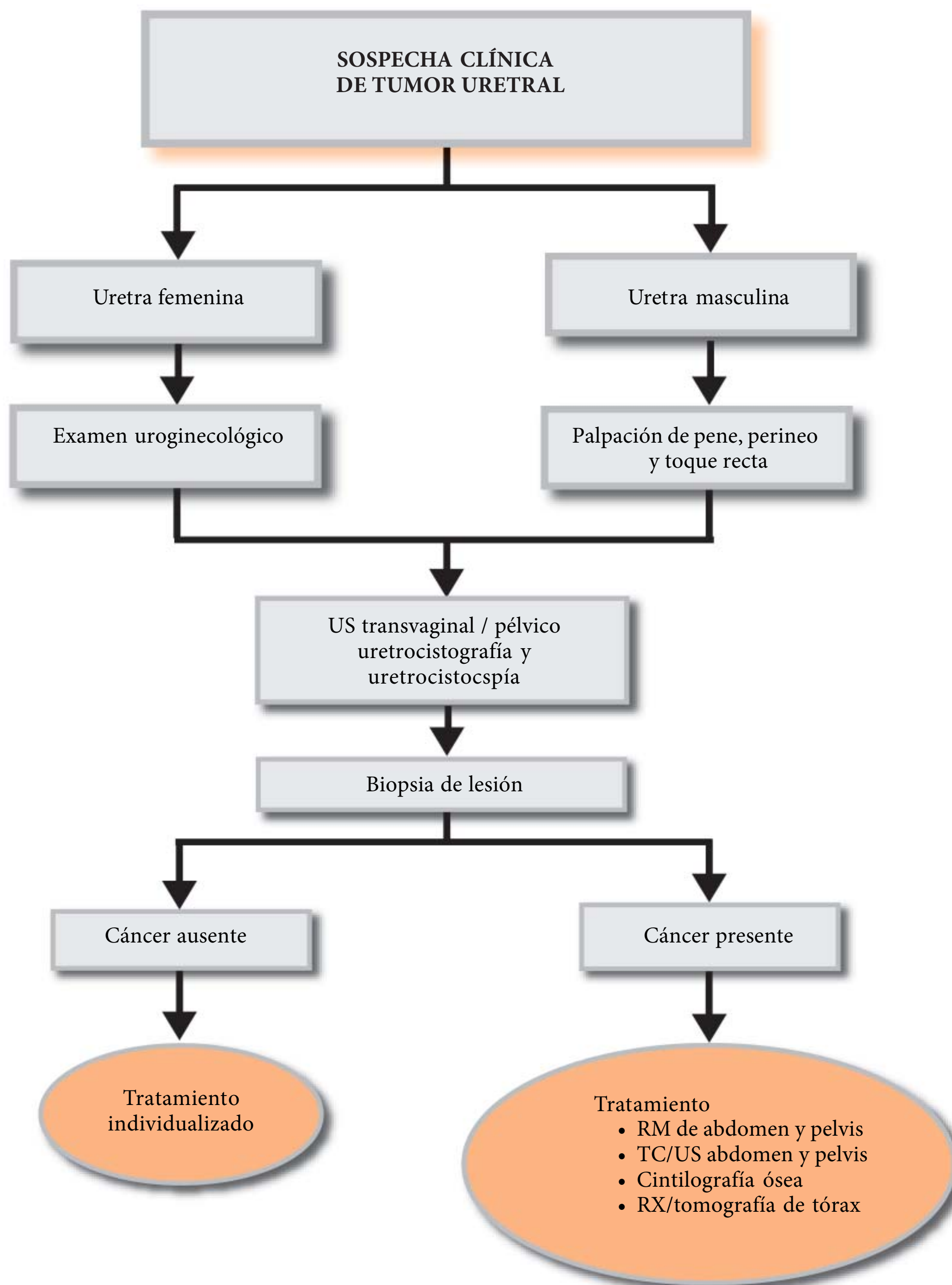
	CONDUCTA	**INTERVALO DE TIEMPO**			
		1º AÑO 3/3 meses	**2º AÑO 4/4 meses**	**3º-5º AÑO semestral**	**> 5º AÑO anual**
PROPEDEUTICA	Evaluación clínica	+	+	+	+
	Urinario	+	+	+	+
	Citología	+	+	+	+
	Uretrocistoscopia	+	+	+	+
	Rx de tórax	+	+	+	+
	US del abdomen y la pelvis	Semestral			
	TC/RM de abdomen y pelvis	Anual si la US no es concluyente			
	Cintilografía ósea	Si dolor óseo o fosfatasa alcalina elevada			

* Casos seleccionados.

Carcinoma de Uretra

Sistema de clasificación TNM 2002

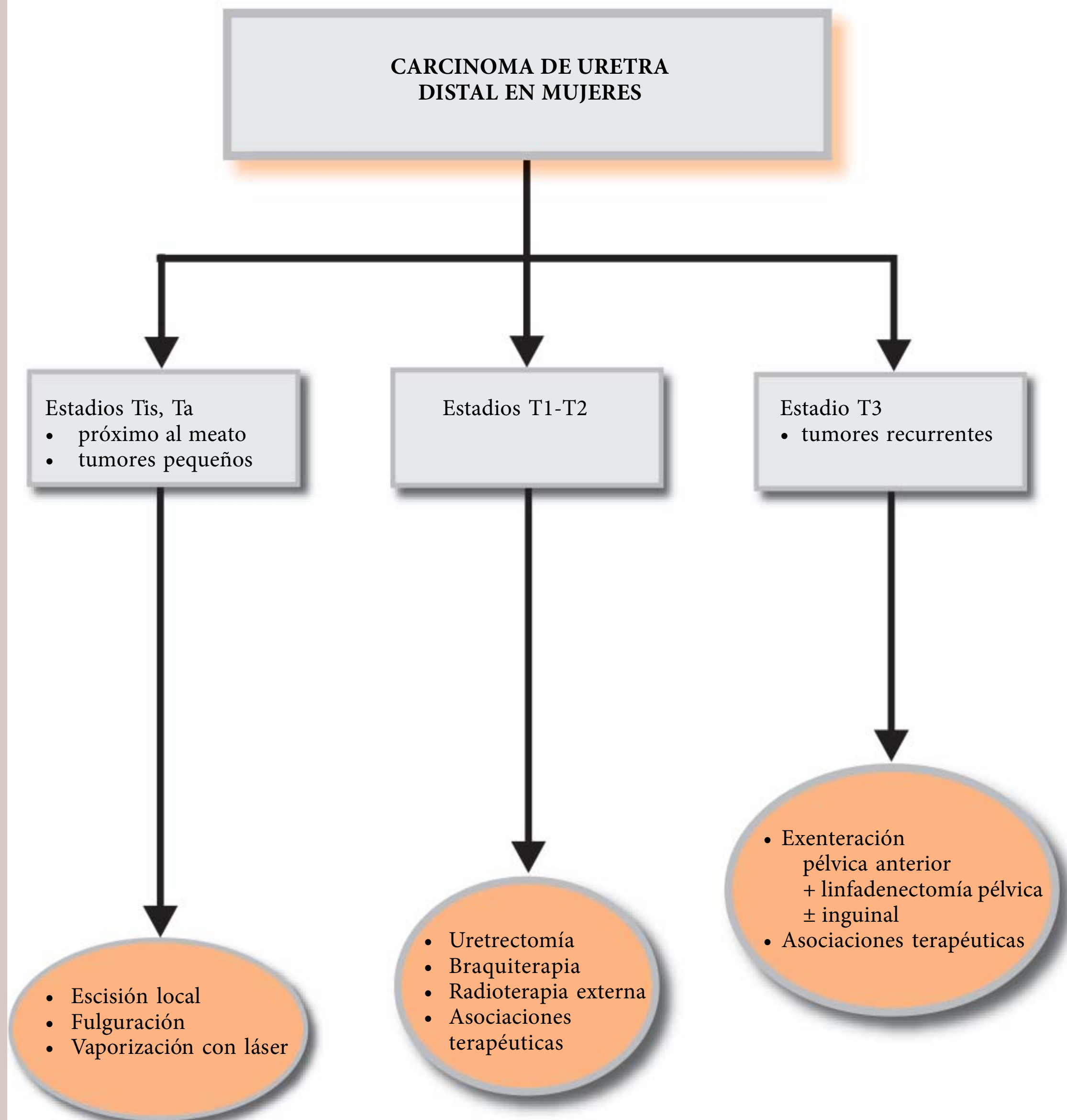
T	
N	 N0 · N 3 < 5 cm · Varios ≥ 5 cm · N 3 >5 cm
M	 M0 · M1


Algoritmo I
CARCINOMA DE URETRA
DIAGNÓSTICO
SOSPECHA CLÍNICA DE TUMOR URETRAL
Uretra femenina
Uretra masculina
Examen uroginecológico
Palpación de pene, perineo y toque recta
US transvaginal / pélvico uretrocistografía y uretrocistocspía
Biopsia de lesión
Cáncer ausente
Cáncer presente
Tratamiento individualizado
Tratamiento
• RM de abdomen y pelvis
• TC/US abdomen y pelvis
• Cintilografía ósea
• RX/tomografía de tórax

Algoritmo II

CARCINOMA DE URETRA

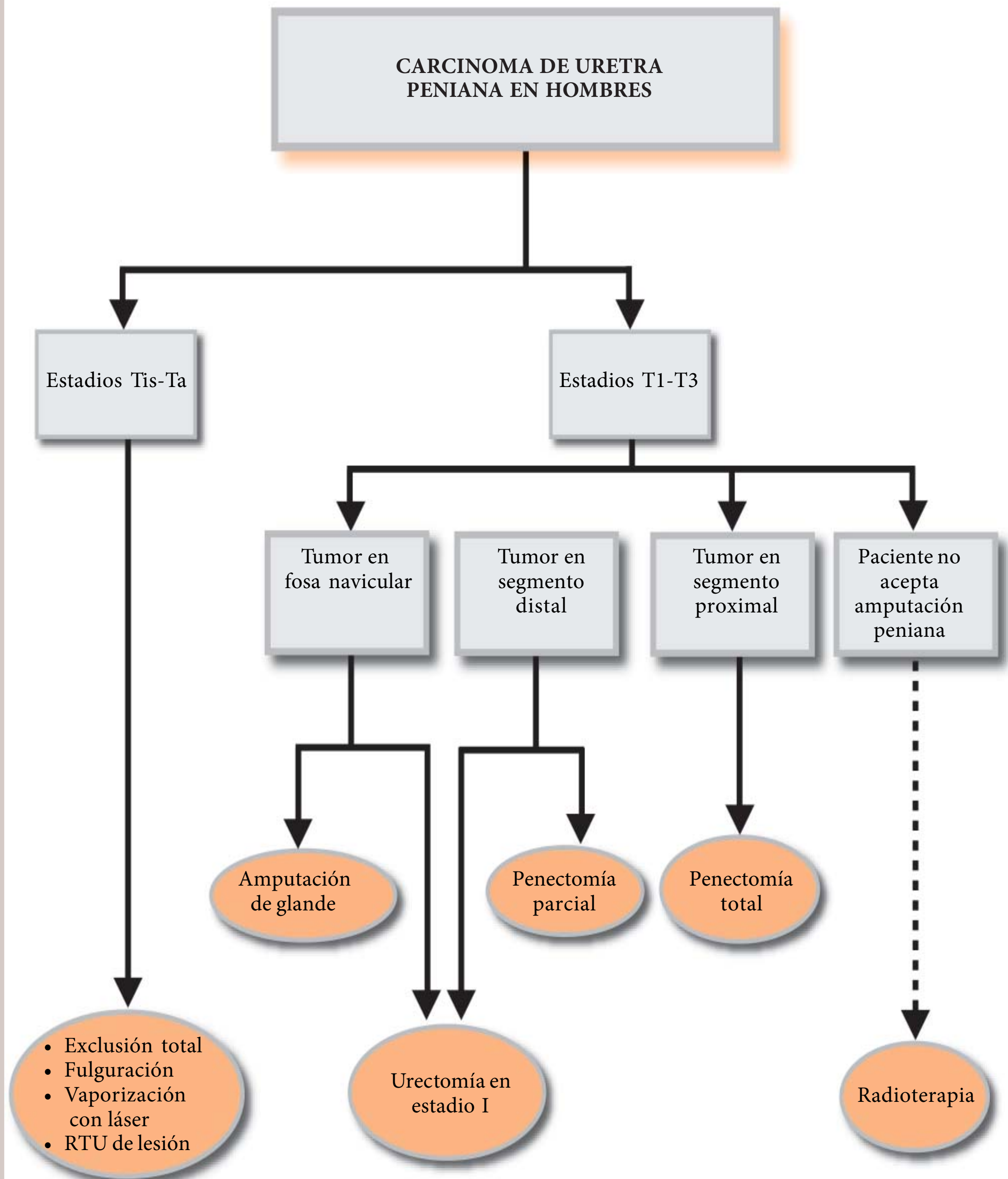
CARCINOMA DE URETRA DISTAL EN MUJERES DIAGNÓSTICO



Algoritmo III

CARCINOMA DE URETRA DISTAL EN HOMBRES DIAGNÓSTICO

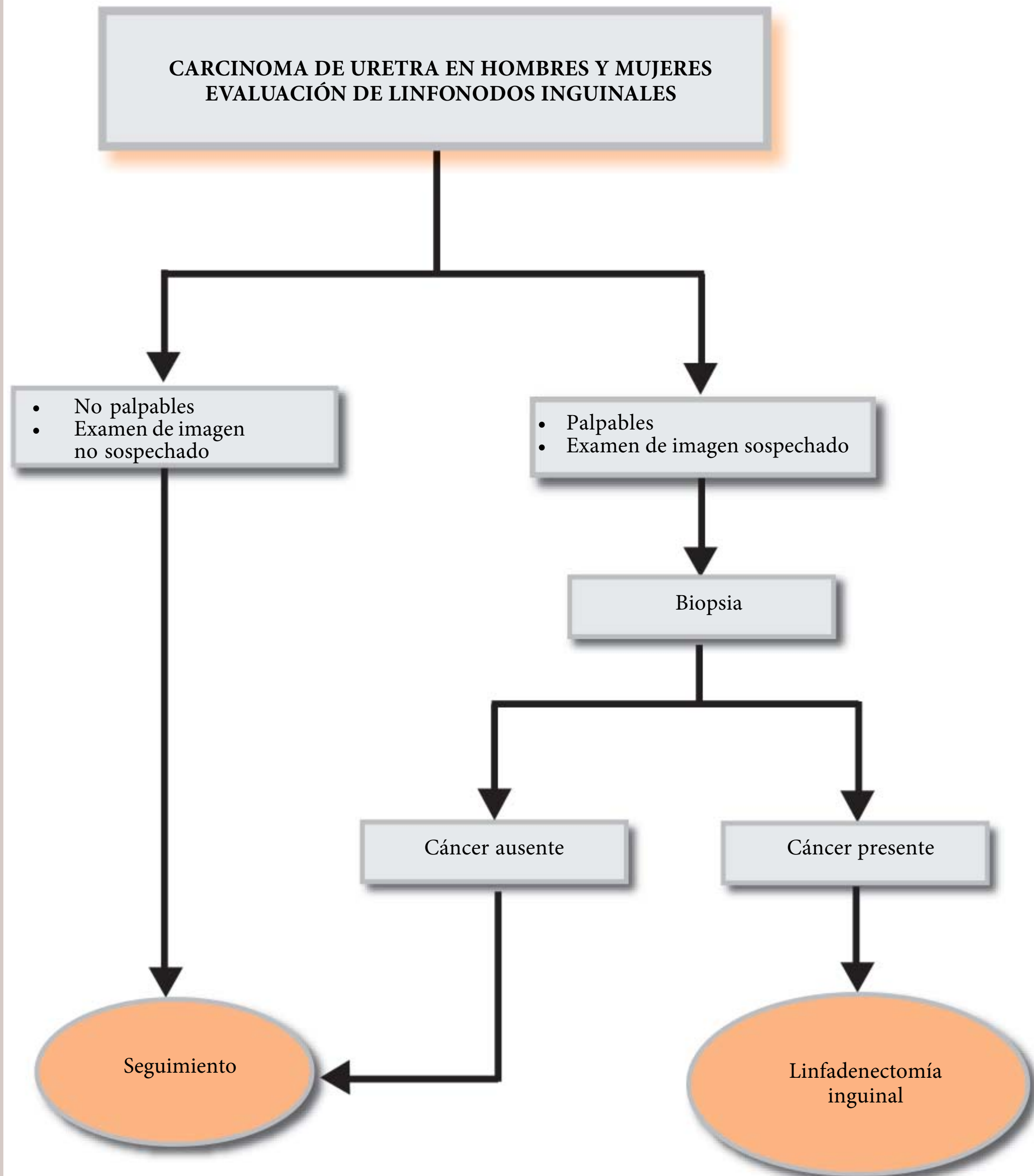
CARCINOMA DE URETRA

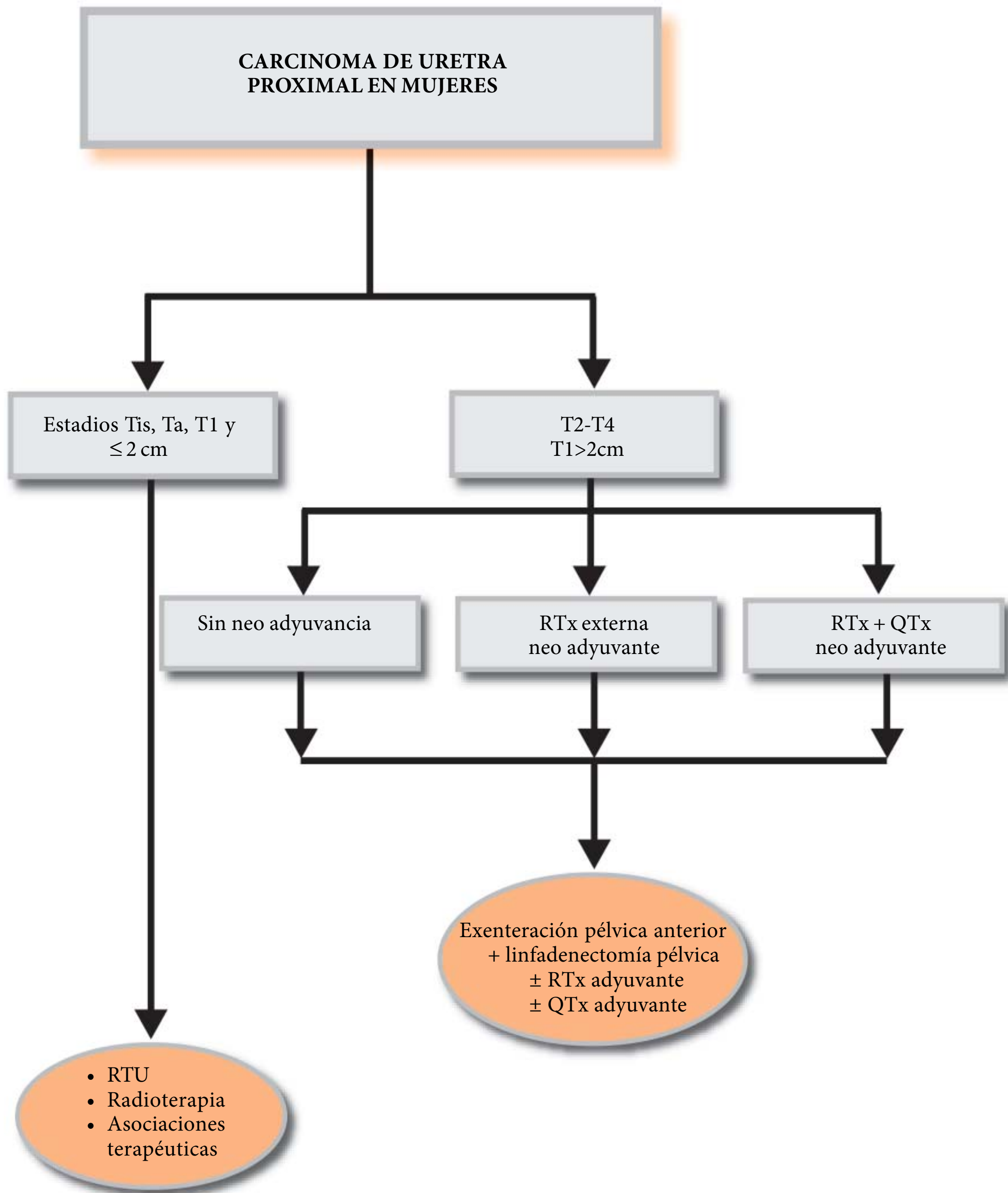


Algoritmo IV

LINFONODOS INGUINALES
CONDUCTA

CARCINOMA DE URETRA



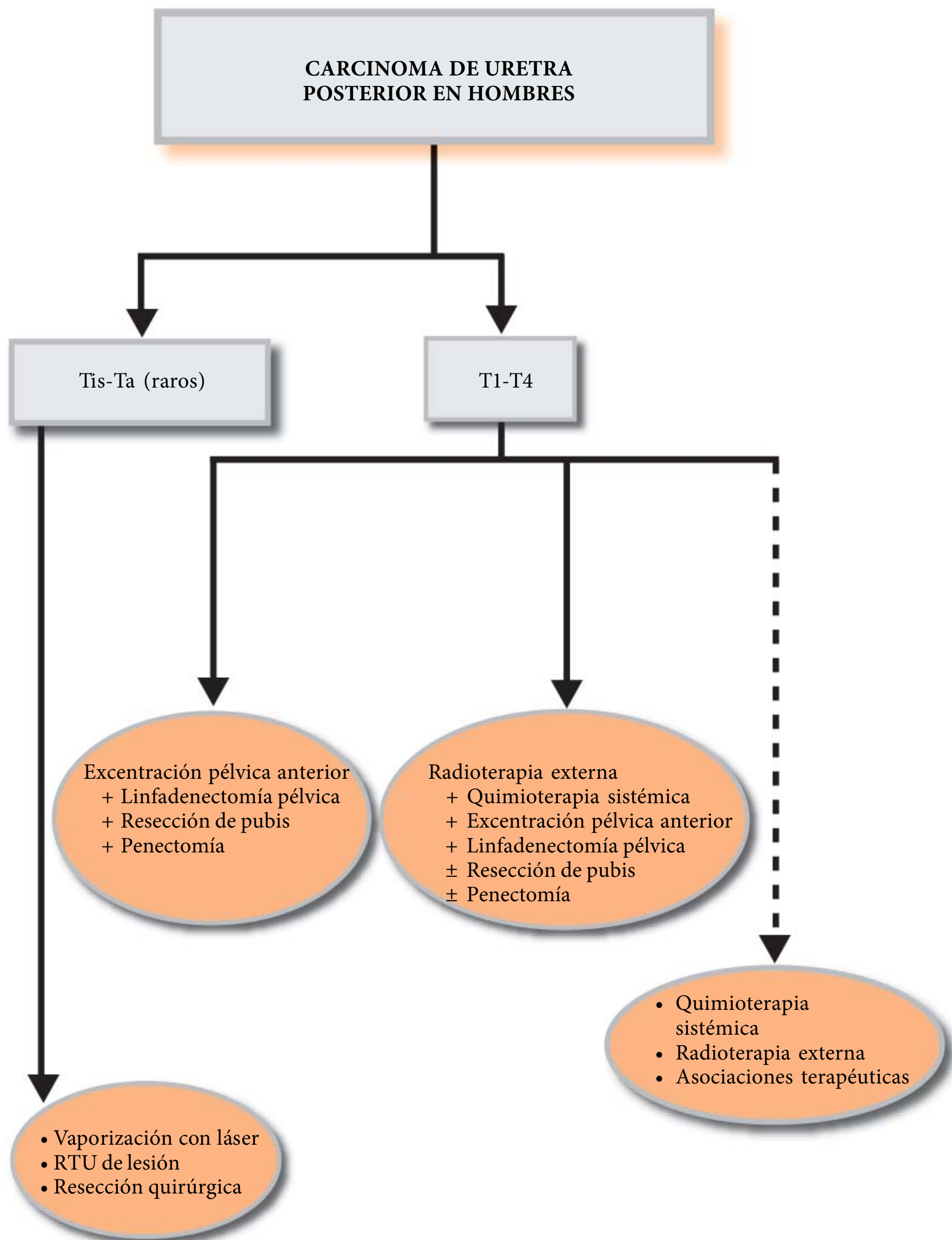


Algoritmo V
CARCINOMA DE URETRA
CARCINOMA DE URETRA PROXIMAL EN MUJERES TRATAMIENTO
CARCINOMA DE URETRA PROXIMAL EN MUJERES
Estadios Tis, Ta, T1 y ≤ 2 cm
T2-T4
T1>2cm
Sin neo adyuvancia
RTx externa neo adyuvante
RTx + QTx neo adyuvante
Exenteración pélvica anterior + linfadenectomía pélvica ± RTx adyuvante ± QTx adyuvante
• RTU
• Radioterapia
• Asociaciones terapéuticas

Algoritmo VI

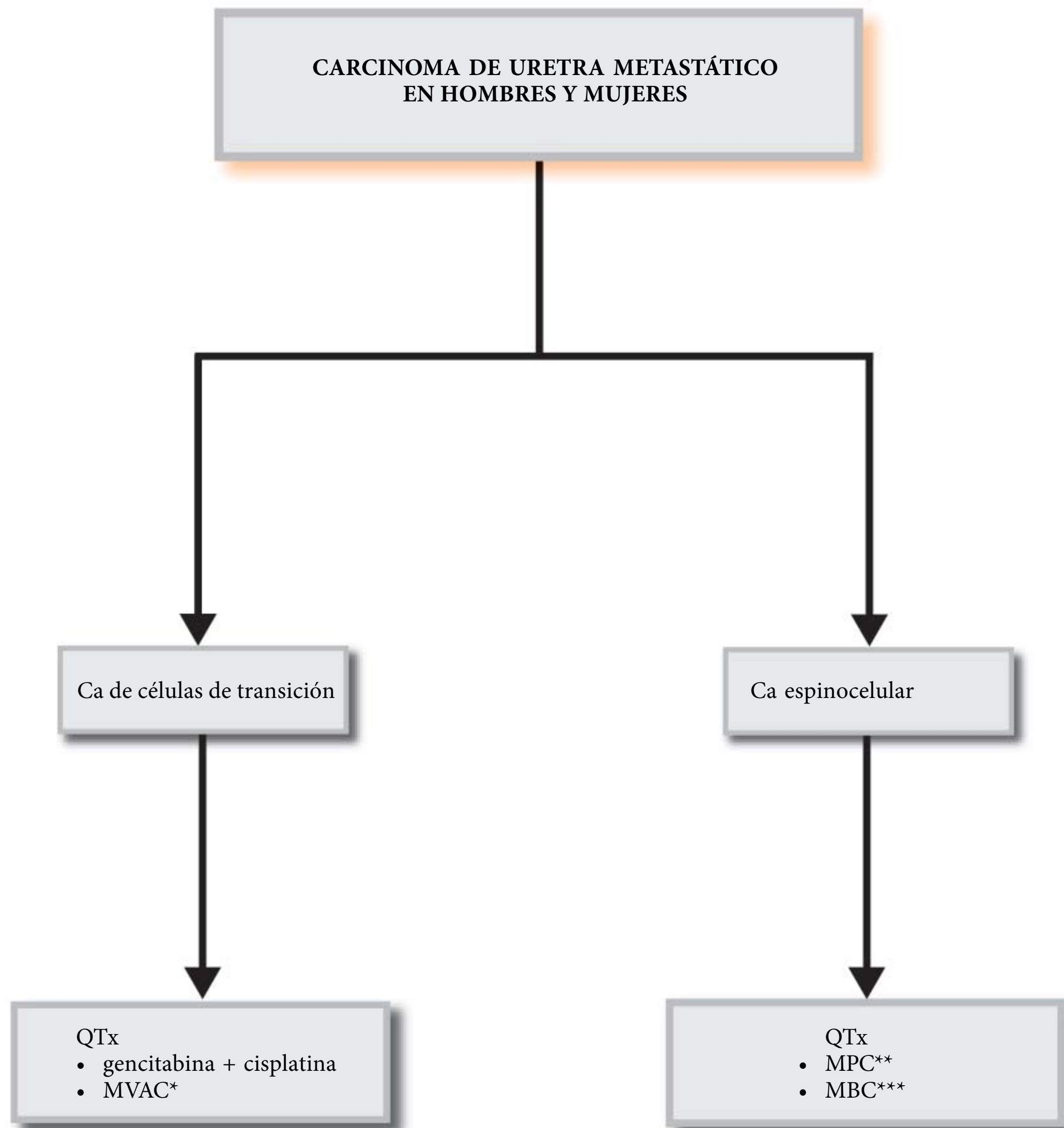
CARCINOMA DE URETRA

CARCINOMA DE URETRA PROXIMAL EN HOMBRES TRATAMIENTO



Algoritmo VII

CARCINOMA DE URETRA **CARCINOMAS METASTÁTICOS TRATAMIENTO**



*Esquema MVAC: metotrexato + vinblastina + adriamicina + cisplatina.
** Esquema MFC: mitomicina + 5-fluoracil + cisplatina.
***Esquema MBC: metotrexato + bleomicina + cisplatina.

IMÁGENES ILUSTRATIVAS

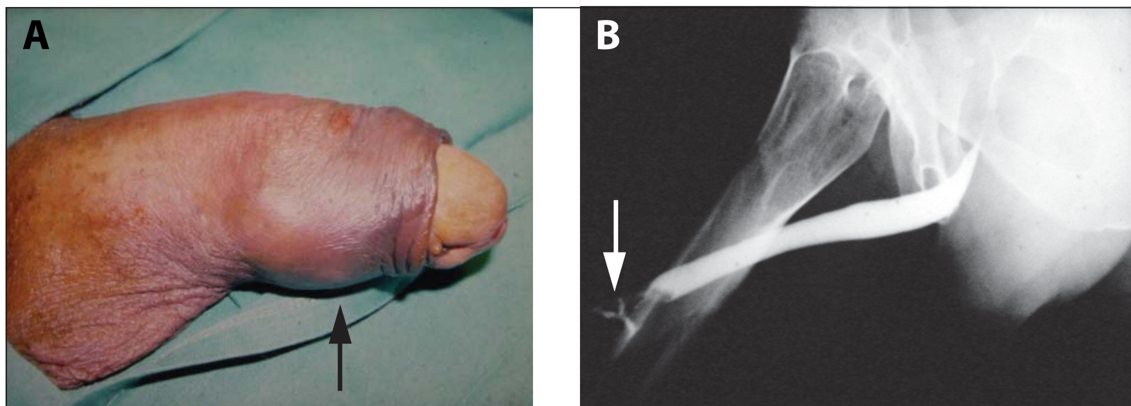


Imagen 9.1
A: Carcinoma espinocelular de uretra distal. Presencia de masa visible en la uretra peniana (flecha).
B: Uretrocistografía retrógrada, demostrando falla de llenado en le uretra peniana (flecha).

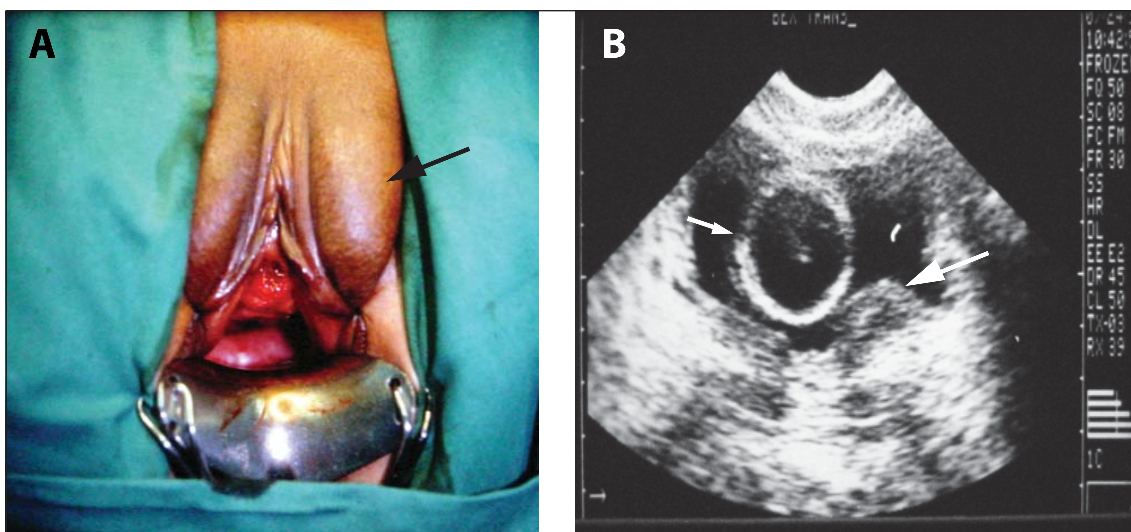


Imagen 9.2
A: Carcinoma de células transicionales de uretra distal femenina (flecha menor). Presencia de edema linfático de los labios grandes, característico de los tumores infiltrativos (flecha mayor). **B:** Ultra sonido pélvico demostrando tumor con invasión de colo vesical llegando a retención aguda. Globo de la sonda de Foley en el interior de la vejiga (flecha menor), deslocado por la presencia de masa tumoral (flecha mayor).

Referencias bibliográficas

1. Bolduan JP, Farah RN. Primary urethral neoplasms. Review of 30 cases. J. Urol. 1981;125:198-200.

2. Russel AH, Dalbagni G. Cancer of the urethra. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Debruyne FMJ, Linehan WM editores. Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. Willians and Wilkins, 3th ed. 2006, part VI, ch. 56, pp. 883-892.

3. Bracken RB, Johnson DE, Miller LS, et al. Primary carcinoma of the female urethra. J Urol. 1976;116:188-92.

4. Dimarco DS, Dimarco CS, Zincke H, et al. Surgical treatment for local control of female urethral carcinoma. Urol Oncol. 2004;22:404-9.

5. DiMarco DS, DiMarco CS, Zincke H, et al. Outcome of surgical treatment for primary malignant melanoma of the female urethra. J Urol. 2004;171:765-7.

6. Mostofi FK, Davis CJ Jr, Sesterhenn IA. Carcinoma of the male and female urethra. Urol Clin North Am. 1992;19:347-58.

7. Thyavihally YB, Wuntkal R, Bakshi G, et al. Primary carcinoma of the female urethra: single center experience of 18 cases. Jpn J Clin Oncol. 2005;35:84-7.

8. Oliva E, Quinn TR, Amin MB. Primary malignant melanoma of the urethra: a clinico-pathologic analysis of 15 cases. Am J Surg Pathol. 2000;24:785-96.

9. Eng TY, Naguib M, Galang T, Fuller CD. Retrospective study of the treatment of urethral cancer. Am J Clin Oncol. 2003;6:558-62.

10. Hopkins SC, Nag SK, Soloway MS. Primary carcinoma of the male urethra. Urology. 1984;23:128-133.

11. Levine RL. Urethral cancer. Cancer. 1980;45(7 Suppl):1965-72.

12. Dalbagni G, Zhang ZF, Lacombe L. Male urethral carcinoma: analysis of treatment outcome. Urology. 1999;53:1126-32.

13. Dinney CP, Johnson DE, Swanson DA. Therapy and prognosis for male anterior urethral carcinoma: an update. Urology. 1994;43:506-14.

14. Hendry WF, Gowing NF, Wallace DM. Surgical treatment of urethral tumours associated with bladder cancer. Proc R Soc Med. 1974;67:304-7.

15. Clark PE, Hall Me. Contemporary nianagement of the urethra in patients after radical cystectomy for bladder cancer. Urol Clin North Am. 2005;32:199-206.

16. Ali-el-Dein B, Abdel-Latif M, Ashamallah A, et al. Local urethral recurrence after radical cystectomy and orthotopic bladder substitution in women: a prospective study. J Urol. 2004;171:275-8.

17. Chang SS. Short- and long-term issues regarding urethral management in male radical cystectomy patients. Curr Opin Urol. 2005;15:332-5.

18. Huguet J, Palou J, Serrallach M, et al. Management of urethral recurrence in patients with Studer ileal neobladder. Eur Urol. 2003;43:495-8.

19. Sevin G, Soyupek S, Armagan A, et al. What is the ratio of urethral recurrence risk after radical cystoprostatectomy for bladder cancer? Int Urol Nephrol. 2004;36:523-7.

20. Vapnek JM, Hricak H, Carroll PR. Recent advances in imaging studies for staging of penile and urethral carcinoma. Urol Clin North Am. 1992;19:257-66.

21. Shalev M, Mistry S, Kernen K, Miles BJ. Squamous cell carcinoma in a female urethral diverticulum. Urology. 2002;59:773.

22. Touijer AK, Dalbagni G. Role of voided urine cytology in diagnosing primary urethral carcinoma. Urology. 2004;63:33-5.

23. Bracken RB. Surgical management of urethral carcinoma. In: Bland KI, Karakousis CP, Copeland EM, editores. Atlas of Surgical Oncology. WB Saunders, 1995; pp. 638-647.

24. Hricak H, Secaf E, Buckley DW. Female urethra: MR imaging. Radiology. 1991;178:527-35.

25. Pavlica P, Barozzi L, Menchi I. Imaging of male urethra. Eur Radiol. 2003;13:1583-96.

26. Konnak JW. Conserva tive management of low grade neoplasms of the male urethra: a preliminary reporto J Urol. 1980; 123:175-7.

27. Gheiler EL, Tefilli MV, Tiguert R. Management of primary urethral cancer. Urology. 1998;52:487-93.

28. Ray B, Canto AR, Whitmore WF Jr. Experience with primary carcinoma of the male urethra. J Urol. 1977;117:591-4.

29. Zeidman EJ, Desmond P, Thompson 1M. Surgical treatment of carcinoma of the male urethra. Urol Clin North Am. 1992;19:359-72.

30. Sailer SL, Shipley WU, Wang Cc. Carcinoma of the female urethra: a review of results with radiation therapy. J Urol. 1988;140:1-5.

31. Narayan P, Konety B. Surgical treatment of female urethra carcinoma. Urol Clin N Amer. 1992;19:373-382.

32. Hara I, Hikosaka S, Eto H, Miyake H, Yamada Y, Soejima T, Sugimura K, Kamidono S. Successful treatment for squamous cell carcinoma of the female urethra with combined radio- and chemotherapy. Int J Urol. 2004;11:678-82.

33. Licht MR, Klein EA, Bukowski R. Combination radiation and chemotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the male and female urethra. J Urol. 1995;153:1918-20.

34. Klein FA, Whitmore WF Jr, Herr HW. Inferior pubic rami resection with en bloc radical excision for invasive proximal urethral carcinoma. Cancer. 1983;51:1238-42.

35. Tsai YS, Yang WH, Tong YC, Lin JS, Pan CC, Tzai TS. Experience with primary urethral carcinoma from the blackfoot disease-endemic area of South Taiwan: increased frequency of bulbomembranous adenocarcinoma? Urol Int. 2005;74:229-34.

36. Baskin LS, Turzan C. Carcinoma of male urethra: management of locally advanced disease with combined chemotherapy, radiotherapy, and penile-preserving surgery. Urology. 1992;39:21-5.

37. Finall A, Nicholson M, North J, Samalia K. Managing squamous cell carcinoma of the bulbomembranous male urethra with genital-preserving surgery and chemoradiotherapy. N Z Med J. 2006;119:U2173.

38. Scher HI, Yagoda A, Herr HW. Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for extravesical urinary tract tumors. J Urol. 1988;139:475-7.

39. Tran LN, Krieg RM, Szabo RJ. Combination chemotherapy and radiotherapy for a locally advanced squamous cell carcinoma of the urethra: a case report. J Urol. 1995;153:422-3.



Capítulo 10

Carcinoma Epidermoide de Pene

Antonio Carlos Lima Pompeo • Eric Roger Wroclawski • Márcus Vinicius Sadi

Introducción

El cáncer de pene es poco frecuente en los países desarrollados, contrariamente a lo que ocurre en las regiones de menor nivel socioeconómico. En los Estados Unidos y Europa, el carcinoma epidermoide de pene (PAC) es de 0,4 a 3% de todos los cánceres del hombre, mientras que en algunos países de América del Sur y África, su incidencia alcanza niveles muy expresivos. En regiones del norte y el noreste de Brasil, CEP representada en los años 80, el 16% de los tumores malignos en los hombres adultos y fue el tercer cáncer más común del tracto genitourinario, sólo superado por los tumores de próstata y la vejiga. Si bien estos índices han caído entre nosotros, su presencia sigue siendo significativamente más alta que en los países desarrollados.[1-4]

La prevalencia de este tipo de cáncer es mayor en la sexta década de vida, siendo poco encontrados en los adultos jóvenes y raramente en la infancia. Los estudios epidemiológicos muestran que esta neoplasia predominantemente involucra a personas no circuncidados, los pacientes con fimosis y con falta de higiene y nutrición. La infección con ciertos subtipos de virus del papiloma humano (VPH), principalmente de los grupos entre 16 y 18 años, también ha sido implicada en la génesis del

tumor, lo que sugiere que CEP puede ser una enfermedad de transmisión sexual.

Corroborando esta hipótesis, mujeres con parejas portadores del CEP tienen mayor incidencia de cáncer del cuello uterino que la población femenina general. Varias entidades clínicas consideradas benignas, como eritroplasia de Queirat, enfermedad de Bowen, la leucoplasia y condiloma gigante o enfermedad de Buschke-Lowenstein, están relacionados con el desarrollo de cáncer de pene y son reconocidos como premalignas.[3,4,5-12]

Histopatología

El CEP representa cerca del 95% de los tumores malignos del pene. Otros tipos de cáncer como los melanomas y sarcomas, constituyen una excepción. Los tumores metastásicos del pene también son muy raros y hay informes de casos originados en la vejiga, próstata y retrosigmoide.[13,14]

Microscópicamente el CEP está compuesto de células escamosas. Forma tumoraciones exofíticas o ulceradas que infiltran en los tejidos circundantes a diferente profundidad. La clasificación histológica se determina en función del grado de atipia celular, el número relativo de la mitosis y la presencia de «puentes» intercelulares, agregados queratina y necrosis de los tejidos. En base a estos principios, el CEP se clasifica en tres grupos: bien diferenciados -de grado 1, moderadamente diferenciado grado 2, o mal diferenciado, grado 3. Esta clasificación tiene importancia pronóstica. La probabilidad de metástasis linfonodales aumenta con el grado de indiferenciación celular (25% - de grado 1, 50% - de grado II – 80 % de grado III). [13,14]

Historia Natural

El comportamiento biológico del CEP tiende a ser uniforme. Se desarrolla en forma de lesión exofítica, ulcerada o superficial, que pueden tornarse invasoras. Ocurre con más frecuencia en el glande -aproximadamente la mitad de los casos- y el prepucio, pero también pueden tener el cuerpo del pene y el escroto. La invasión de la uretra no es

común, se encuentra sólo en los casos avanzados. Lo mismo ocurre con la auto-amputación por necrosis de los tejidos del pene.

La diseminación se lleva a cabo principalmente por los vasos linfáticos, los linfonodos inguinales, pélvicos y periaórticos.

El compromiso visceral es raro, o bien como metástasis por vía hematogénica. La progresión de la enfermedad es lenta y mueren los pacientes no tratados generalmente por complicaciones como necrosis o infección de la ingle y la erosión de los vasos femorales.[2,10,15,16]

Diagnóstico

El paciente presenta lesión peniana con mal aspecto y hedor, resistentes al tratamiento local, evolutiva, a veces exudativa, causando dificultades en la vida social e interfiere con la calidad de vida. El dolor y síntomas sistémicos son poco frecuentes en la presentación inicial, mientras que el 70-80% tienen enfermedad limitada al pene. La afectación de los linfonodos inguinales es vista en 10 a 30%, y sólo 1 a 3% en la presentación se acompaña de metástasis viscerales para los pulmones, el hígado o los huesos.

El diagnóstico debe ser confirmado por biopsia de la lesión. Esta debe ser realizada preferentemente a profundidad en su parte central, antes del tratamiento definitivo, o inmediatamente antes de la terapéutica para el examen de congelación. **Algoritmo I**

El diagnóstico diferencial se hace con otras lesiones penianas con comportamiento biológico distinto.[3,10,17-19]

Clasificación

El estudio del tumor tiene que orientar al tratamiento, proporcionar información sobre la probabilidad de curación y el pronóstico.

Un examen físico cuidadoso puede levantar sospechas sobre la infiltración del tumor y la metástasis inguinal. El hallazgo de la inspección y palpación de adenopatías no es concluyente, ya que casi la mitad de estos casos no tienen afectación tumoral. Por otra parte, del 10 al 20% de las personas que no presentan linfadenopatía tienen dolencia microscópica linfonodal.[2,18]

Los exámenes de imagen, en la fase inicial, rara vez identifican la presencia de metástasis linfonodal. La resonancia magnética (RM) tiene

una mayor sensibilidad, aunque ultrasonido (US) y tomografía computarizada (TC), debido a su mayor disponibilidad, son los más comúnmente empleados. La linfangiografía podálica, ampliamente utilizada en el pasado, presenta una baja especificidad y sensibilidad.[18,19]
La linfocintilografía dinámica con tecnecio marcado inyectado perilesional y si se detecta en la región inguinal puede ser evidencia de metástasis, pero es un examen que aún necesita la validación clínica.[20-22]
Las biopsias percutáneas tienen valor limitado debido a la alta posibilidad de resultados falsos negativos.
La elección del método para la evaluación de los linfonodos inguinales en pacientes con CEP sigue siendo contradictoria. Esto se debe a la dificultad de distinguir entre los procesos neoplásicos o infecciosos. Por esta razón es que la estadificación quirúrgica por medio de la linfadenectomía inguinal después del tratamiento de la lesión primaria es el más común, aunque siguen existiendo controversias en cuanto a sus indicaciones, momento y amplitud. La indicación para este procedimiento que puede ser curativo se hace para los casos en que los linfonodos permanecen palpables después de cuatro a seis semanas de tratamiento con antibióticos: aquellos cuya lesión primaria muestre una histología moderada o indiferenciada, que comprometa los cuerpos cavernosos o tenga más de 2 cm de diámetro. Es cuestionado si las lesiones que no presentan estos criterios, pero han sido positivas para HPV o p53 mutado no deberían tener también las regiones inguinales exploradas quirúrgicamente.[3,7,23-27]
Los dos sistemas de clasificación utilizados en el CEP son TNM, Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), y de Jackson. *Tablas 10.1 y 10.2* TNM proporciona un estudio más detallado, pero el de Jackson todavía se utiliza frecuentemente en la práctica clínica.[3,25]

Tabla 10.1. Sistema TNM-2002 - Carcinoma epidermoide de pene

T	Tumor primario
TX	Tumor primario no evaluado
TO	No hay evidencia de tumor
Tis	Carcinoma in situ
Ta	Tumor verrugoso no invasivo
T1	Tumor que invade el tejido conectivo subepitelial
T2	Tumor que invade cuerpo cavernoso o esponjoso
T3	Tumor que invade la uretra o la próstata
T4	Tumor que invade otras estructuras adyacentes,
N	Linfonodos regionales
NX	Linfonodos no evaluados
NO	Sin metástasis linfonodos
N1	Metástasis única en linfonodo inguinal superficial
N2	Metástasis múltiples o bilaterales en linfonodo inguinal superficial
N3	Metástasis (s) en los linfonodos(s) inguinales (es) profundos (s) o pélvico (s)
M	Metástasis a distancia
MX	Metástasis no evaluado
MO	No hay metástasis a distancia
ML	Metástasis (s) a distancia

Tabla 10.2. Clasificación de Jackson carcinoma epidermoide de pene

Estadio I	Tumor limitado al glande y/o prepucio
Estadio II	Tumor invade el cuerpo cavernoso
Estadio III	Tumor con metástasis (s) para linfonodo (s) inguinal (s)
Estadio IV	Tumor invade estructuras adyacentes o la presencia de linfonodos inoperables o metástasis (s) a distancia


I


II


III


IV

Tratamiento

El tratamiento del CEP debe ser individualizado, basado en las características de las lesiones primarias y clasificación.

Lesión primaria

El tratamiento de las lesiones del pene dirigidas a la extirpación completa del tumor con un margen de seguridad de 1-2 cm. **Algoritmo II**
La penectomía parcial de uretra se debe cortar con más de 1 cm de los cuerpos cavernosos, lo que reduce el riesgo de estenosis y la contracción. Preservación del segmento de pene para permitir una actividad sexual satisfactoria es deseable, ya que no pone en peligro los resultados oncológicos de la operación. La extensión de la resección dependerá de la ubicación y las dimensiones del tumor. La lesión pequeña ubicada en el prepucio puede ser tratada por la circuncisión, pero la tasa de recurrencia es de alrededor de 30% y el seguimiento clínico debe ser obligatorio. La técnica de cirugía micrográfica de Mohs constituye por algunos autores opción para los tumores pequeños. Consiste en la extirpación de la lesión con el examen microscópico de cada capa eliminada. Aunque esta técnica preserva el cuerpo del pene, el tamaño de la lesión es un factor limitante para su aplicación. Las lesiones ≥2 cm o con histología desfavorable presentan alta tasa de recurrencia.[28-32]
Desde los años 80, una opción del tratamiento quirúrgico para las lesiones pequeñas y superficiales ha sido el uso de foto radiación con láser (Nd: YAG, de 3-6 mm y CO2 <0,1 mm). La elección de la modalidad depende de la preferencia del cirujano, la disponibilidad del material, así como el tamaño de las lesiones. El tejido necrótico producido por foto radiación se elimina gradualmente en el período postoperatorio. La radioterapia externa se puede ofrecer a un grupo limitado de pacientes que rechazan el tratamiento quirúrgico. Cabe destacar que el CEP es usualmente radiorresistente y los casos con buena respuesta inicial tienen niveles significativos de recidiva local y frecuentes complicaciones secundarias a radiación, como la estenosis de uretra, fístula urinaria, la fibrosis de los cuerpos cavernosos, edema y necrosis. Por todas estas razones es muy limitada la utilización de la radioterapia en CEP.[33-37]

La crioterapia constituye también una alternativa para lesiones de pequeño tamaño situado en la punta del pene, o para pacientes que rechazan el tratamiento quirúrgico.

Los tumores que involucran al pene ampliamente se tratan mejor por penectomía total y uretrostomía perineal. En los tumores más avanzados que invaden los cuerpos cavernosos proximal y el escroto, la emasculación debe ser considerada. Esta cirugía consiste en penectomía total, orquiectomía, y escrotectomia, que se pueden evitar en casos seleccionados. En casos extremos, el tratamiento quirúrgico para el control de la enfermedad o de mejor calidad de vida puede incluir cistoprostatectomia, resección de la pared abdominal o incluso hemipelvectomía.[3,28,32]

La poliquimioterapia neo adyuvante sistémica se puede aplicar en casos excepcionales de lesiones localmente avanzadas, con el fin de preservar el pene. Este tratamiento no ha demostrado resultados uniformes capaces de validar como universalmente aceptada la opción.

Linfonodos regionales

La curación de los pacientes con infiltración de los linfonodos regionales está significativamente comprometida. Se reconoce que la participación amplia de los linfonodos constituye el factor predictivo más importante para la supervivencia del paciente. Aunque hay una tendencia a la cirugía o la radiación de los linfonodos, incluso después de los impuestos especiales las lesiones primarias, este tema sigue siendo controvertido por la dificultad de evaluar clínicamente el envolvimiento de los mismos de manera no invasiva. Las controversias se refieren a la indicación de la técnica quirúrgica y el momento, lateralidad, extensión y complicaciones. Como se ve, la clasificación clínica de estos tumores no está clara, permitiendo errores, en la clasificación inicial se considera normal, o subclasificación de linfonodos palpables.[38-46]

Esta impresición diagnóstica no tenía repercusión sobre las técnicas de linfadenectomía quirúrgica que tuviesen niveles aceptables de complicaciones postoperatorias. Así, a pesar de su eventual papel terapéutico, su uso en pacientes con regiones inguinales normales no ha sido universalmente recomendado, dando paso a la vigilancia activa.[3]

La linfadenectomía menos extensa se ha recomendado con menores tasas de complicaciones, pero con una eficiencia cuestionable. De estos,

la exploración del linfonodo centinela (Cabanas), que se cree siempre los primeros sitios de la infiltración metastásica si no mostrasen infiltración, dispensaría de la disección complementaria. Este enfoque ha sido criticado debido a que hay informes de pacientes con linfonodos centinela histológicamente negativos que desarrollaron metástasis inguinales unos meses después de procedimiento.[23,24]

La linfadenectomía inguinal modificada propuesta por Catalona es otra técnica que tiene como objetivo minimizar las complicaciones. Tiene como objetivo explorar sólo las zonas más comúnmente afectadas. Estas son, superficialmente, al cuadrante superior de clasificación Rouviere en el plano profundo, a los linfonodos mediales y la vena femoral. En los casos de limitada infiltración tumoral, se mantiene la vena safena con el fin de disminuir el edema de extremidades inferiores en el postoperatorio.[39]

La linfadenectomía inguinal superficial convencional, aunque posiblemente la de mayor complicación local, muestra un menor riesgo de resultados falsos negativos y se recomienda en casos con sospecha de infiltración neoplásica regional. En este procedimiento la disección se limita al triángulo formado por el músculo aductor largo, al lateral por el músculo sartorio, superiormente por el ligamento inguinal y por abajo por el ángulo formado por el músculo sartorio y el aductor largo. El enfoque que proponemos es la realización sistemática de linfadenectomía bilaterales superficial en todos los casos con linfonodos palpables, o con lesión primaria estadios T2-T4 y/o con grado de diferenciación celular G2-G3, características de mal pronóstico. Todo material que contiene los linfonodos y tejido graso areolar, debe ser avalado histológicamente por un examen de congelación. Al no haber compromiso neoplásico se considera que la cirugía terminó. En caso contrario se procede a la disección de los linfonodos que acompañan a los vasos femorales. El compromiso de éstas define la enfermedad avanzada, grave y debe tratarse con quimioterapia sistémica adyuvante. En raros casos de infiltración masiva de linfonodos profundos injertos vasculares para reemplazar los segmentos de los vasos femorales se pueden emplear para reducir el riesgo de infiltración de estos por el tumor y complicaciones hemorrágicas. [3,46] **Algoritmo III**

Aún así el objetivo de reducir complicaciones en la piel de linfadenectomía inguinal, se realizó este procedimiento por videoendoscópico

(VEIL). Los primeros resultados con esta técnica son alentadores y muestran un gran potencial.[47-49]
El estudio comparativo entre el número de linfonodos obtenidos empleándose esta técnica de un lado y la convencional del otro muestra equivalencia con índices de complicaciones quirúrgicas significativamente menores.[47-49]
El compromiso masivo de los linfonodos regionales se asocia con un 30% de enfermedad ganglionar pélvica (N3), en estas condiciones, aunque creemos que el existen controversias acreditamos que el QTX tiene una indicación preferencial para el tratamiento de la linfadenectomía pélvica.[46] El grupo de pacientes considerado ideal para el seguimiento clínico sin la realización de la linfadenectomía es el que tiene las lesiones primarias, Tis o T1-G1 cuyos linfonodos inguinales no sean palpables. Clásicamente, el momento de la linfadenectomía es de 4-6 semanas tras el tratamiento de lesiones del pene, durante el cual el paciente está sometido a tratamiento antibiótico, beneficioso en casos de lesión primaria ulcerada e infectada, con el objetivo de reducir las complicaciones quirúrgicas en la ingle. Sin embargo, los casos de lesiones primarias pequeñas y limpias permiten la cirugía de ésta y de los ganglios linfáticos inguinales en la misma operación. Incluso comenzado la operación por vía linfadenectomía inguinal previamente al abordaje de la lesión del pene, potencialmente contaminados con bacterias patógenas.
La radioterapia de la región inguinal recomendada en el pasado es obsoleta, ya que apenas se toleran las dosis necesarias de radiación, por los riesgos de linfedema, ulceración y necrosis. La radioterapia profiláctica inguinal parece alterar el curso de la enfermedad y pone en peligro la evaluación clínica de esta región. Incluso aumenta el riesgo quirúrgico de los pacientes que requieren linfadenectomía subsiguiente. Cuando se utiliza con intención curativa en pacientes con metástasis en los linfonodos presenta resultados inferiores a los de la linfadenectomía. El uso de la terapia adyuvante o neoadyuvante se ha propuesto, pero el pequeño número de pacientes tratados no permite establecer conclusiones y la morbilidad hace que su uso clínico sea restringido.[3,10]
La radioterapia inguinal rara vez debe ser utilizada como tratamiento paliativo en pacientes con linfonodos inoperables.

Tumores metastásicos

Los pacientes que presentan metástasis a distancia deberán ser tratados con medidas sistémicas después de la resección quirúrgica de lesión primaria con el objetivo paliativo o incluso de higiene. No hay consenso sobre el mejor momento para emplear QTX neo adyuvante, adyuvante, complementario o de salvamento, así como el régimen óptimo de fármacos.[50-53]

Nuestra experiencia es con la combinación de mitomicina C, el metotrexato, la bleomicina y cisplatino con respuestas, no-uniformes. Rara vez se observan respuestas completas duraderas, y en menos del 40% de los casos respuestas parciales. El compromiso de linfonodos pélvicos refleja una enfermedad avanzada y linfadenectomía pélvica tiene indicación inconsistente, pues al parecer no agrega supervivencia. La quimioterapia sistémica se debe considerar en estos casos.

Pronóstico

El pronóstico en las primeras etapas de la enfermedad es bueno, lo que resulta en la cura en la mayoría de los casos. El factor pronóstico más importante del CEP es el compromiso de los linfonodos regionales. La supervivencia a 5 años en pacientes con infiltración linfática inguinal (N2) varía de 20 a 50% pero el 80% de aquellos cuyas linfadenectomía detecta enfermedad mínima (N1) alcanzan esa sobrevida. Los pacientes con afectación pélvica (N3) o metástasis a distancia (M1) rara vez sobreviven a los 5 años.[54-63]

En cuanto a la sexualidad[64], observamos que en pacientes en los que el eje del pene se ha conservado > 4 cm, mantienen la capacidad de penetración.

La presencia de VPH o p53 mutado se asocia con mayor agresividad biológica, y el seguimiento clínico debe considerar estos factores cuando hay pruebas disponibles para la detección.

En la actualidad la tendencia es emplear nomogramas, es decir modelos matemáticos que integran las variables de pronósticos más importantes. De estos, los más empleados son el de Ficarra[65] con objetivos de predecir la probabilidad de infiltración neoplásica de los linfonodos inguinales, así como la sobrevida específica al cáncer es de cinco años (Fig. 10.1 y Fig. 10.2).

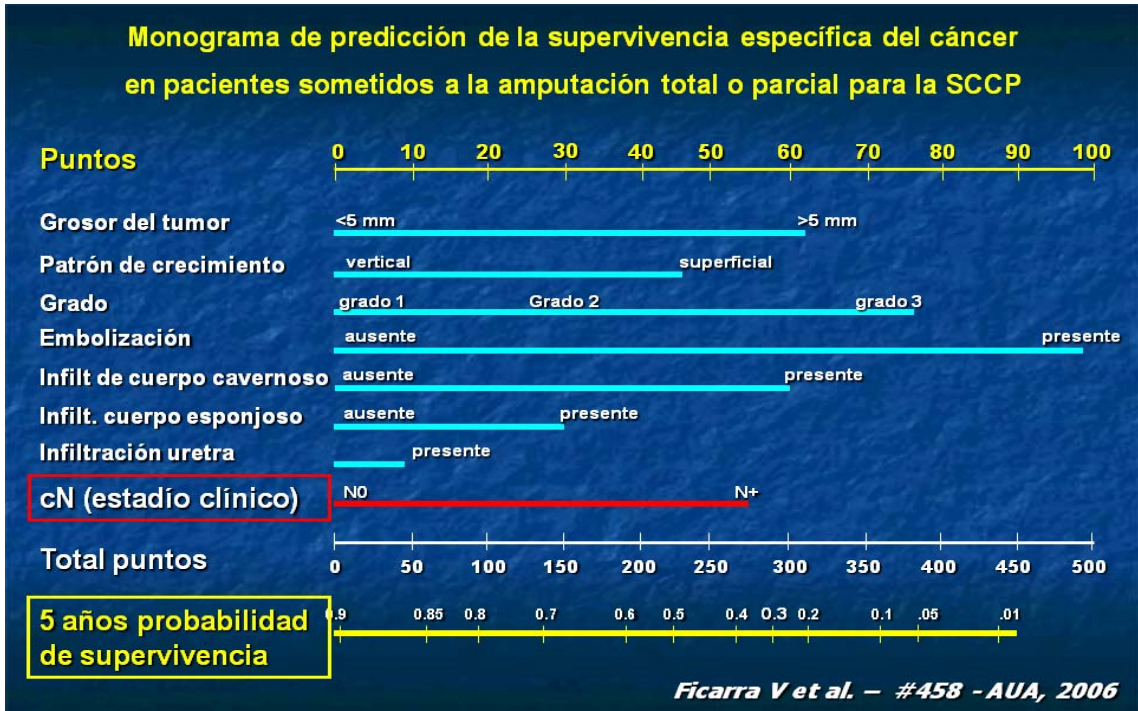


Fig. 10.1. Nomograma prediciendo la probabilidad de metástasis en los linfonodos inguinales (extraído de Ficarra V et al. 65).

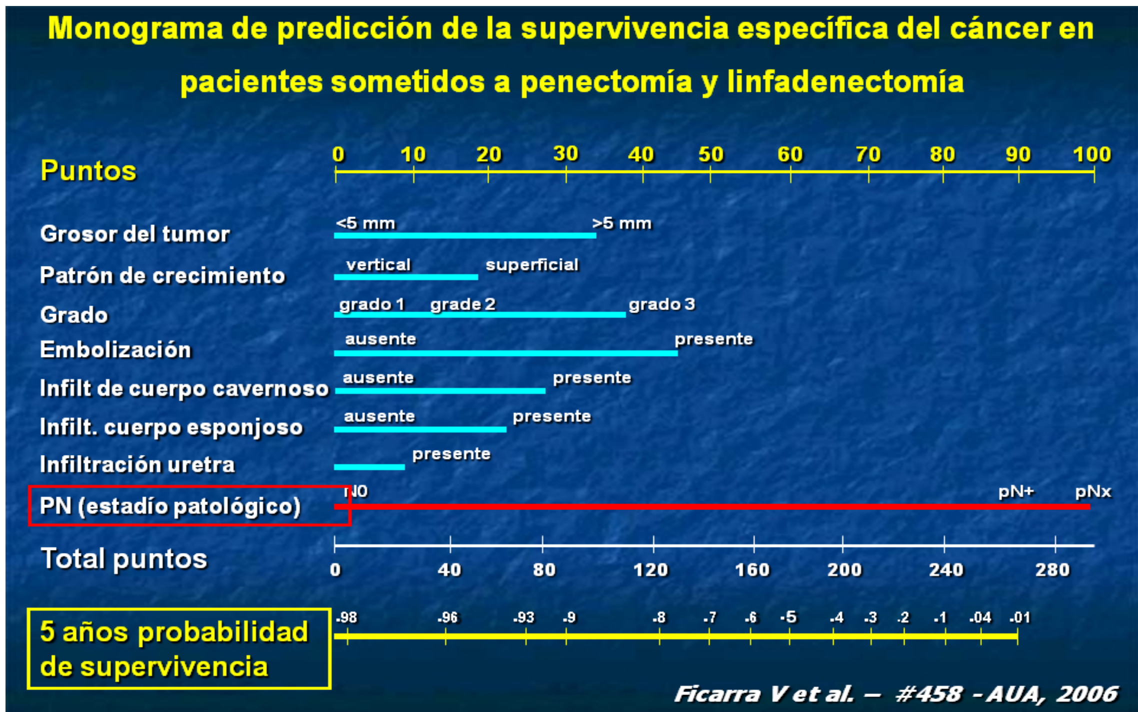


Fig. 10.2. Nomograma prediciendo la sobrevida específica al cáncer (5 años) de acuerdo con los hallazgos histopatológicos de tumor primario y estadio patológico de los linfonodos inguinales (extraído de Ficarra V et al. 65).

Prevención

Durante mucho tiempo se ha asociado con la falta de higiene genital, el desarrollo del CEP. Dificultad para exponer el glande balanopostitis de repetición e infección por VPH se consideran situaciones susceptibles, y en este contexto, la circuncisión tiene un papel preventivo importante. Recientemente hubo una fuerte asociación entre el tabaquismo y el CEP, siendo la incidencia de estos tumores casi cinco veces mayor entre los fumadores, lo que justifica la política de lucha contra el tabaquismo.[66-70]

Seguimiento

El seguimiento de los pacientes tratados, a pesar que sigue un patrón básico, debe ser individualizado, basado en la clasificación y el grado histológico del tumor. *Tabla 10.3.*

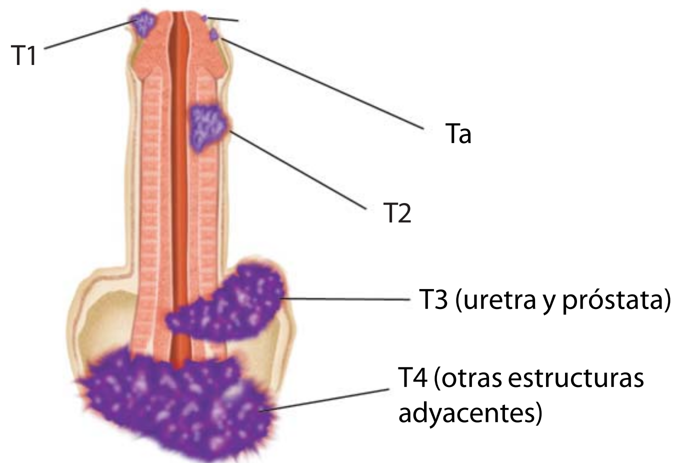
Tabla 10.3. **Seguimiento recomendado para los pacientes con cáncer de células escamosas del pene**

	CONDUCTA	**INTERVALO DE TIEMPO** **1º-2º AÑO** **4/4 meses**	**2º-5º AÑOS** **6/6 meses**	**> 5º AÑOS** **anual**
PROPEDEUTICA	Examen Físico	+	+	+
	Laboratorio	+	+	+
	US inguinal	con sospecha clínica	con sospecha	con sospecha clínica
	US Abdominal	+	+	+
	CT abdominal	con sospecha en US	con sospecha en US	con sospecha en US
	Radiografías del pecho	alternativamente	alternativamente	+
	Cintilografía ósea	si hay dolor óseo	si hay el dolor óseo	si hay dolor óseo

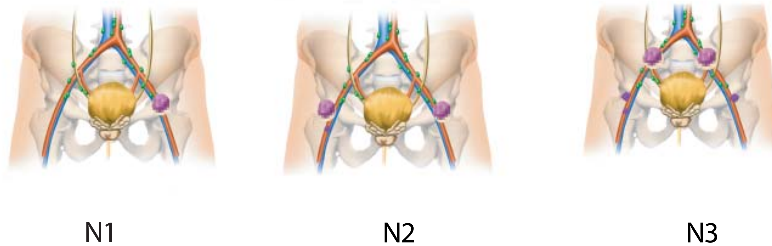
Carcinoma Epidermoide de Pene

Sistema de clasificación TNM 2002

T



N



N1 N2 N3

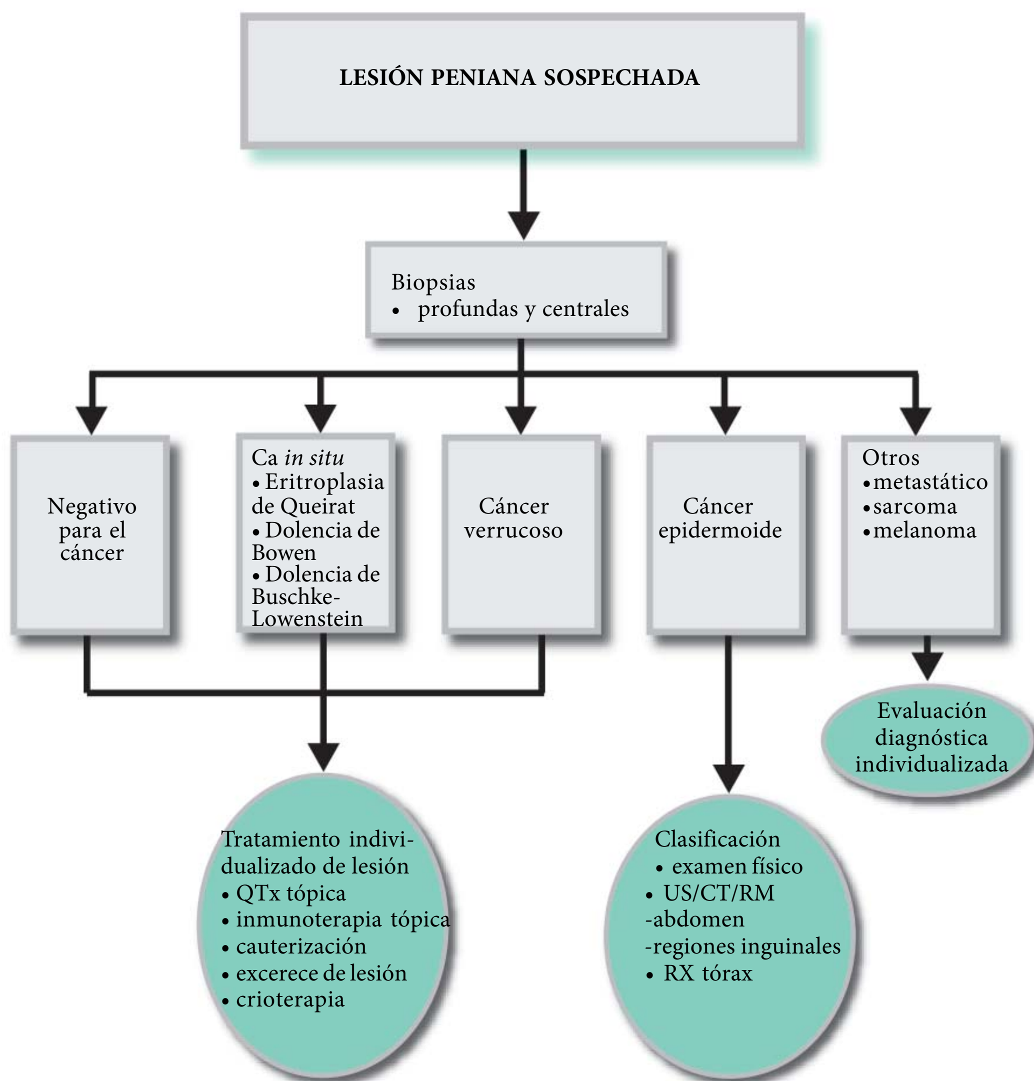
M



M0 M1a

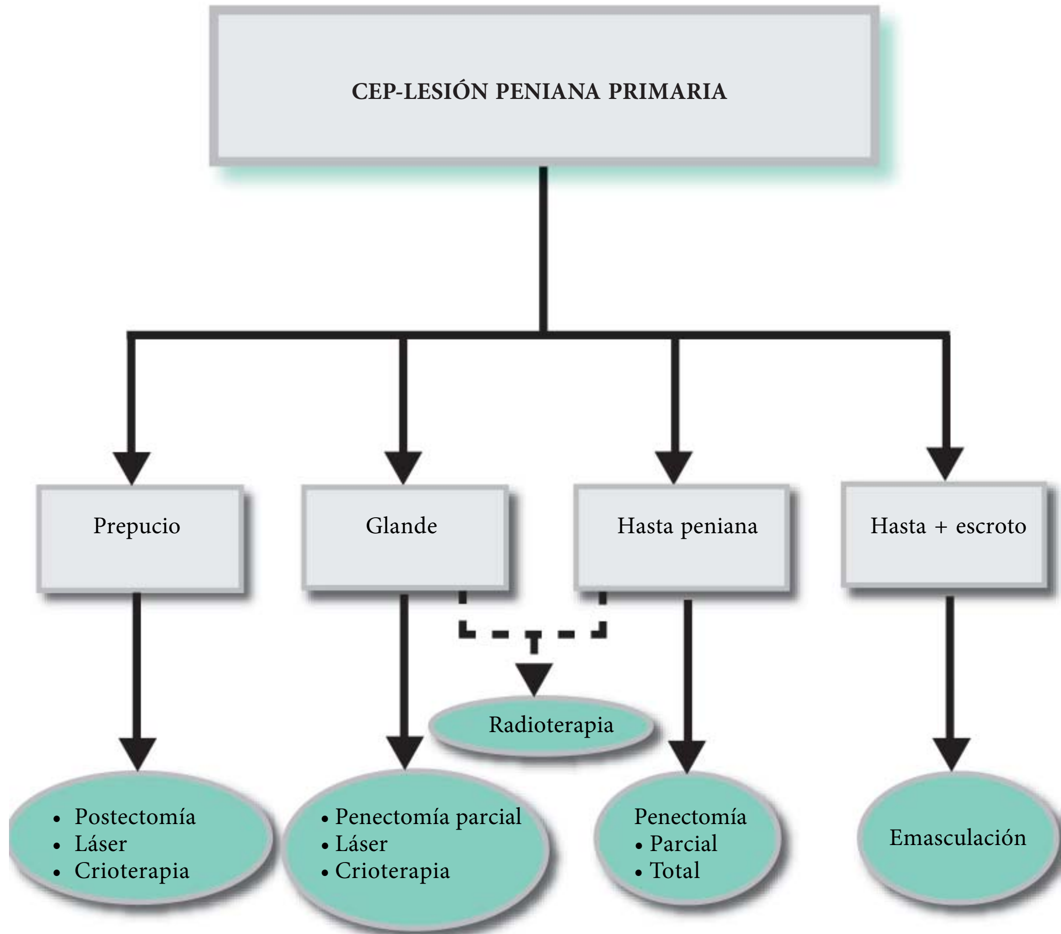
Algoritmo I

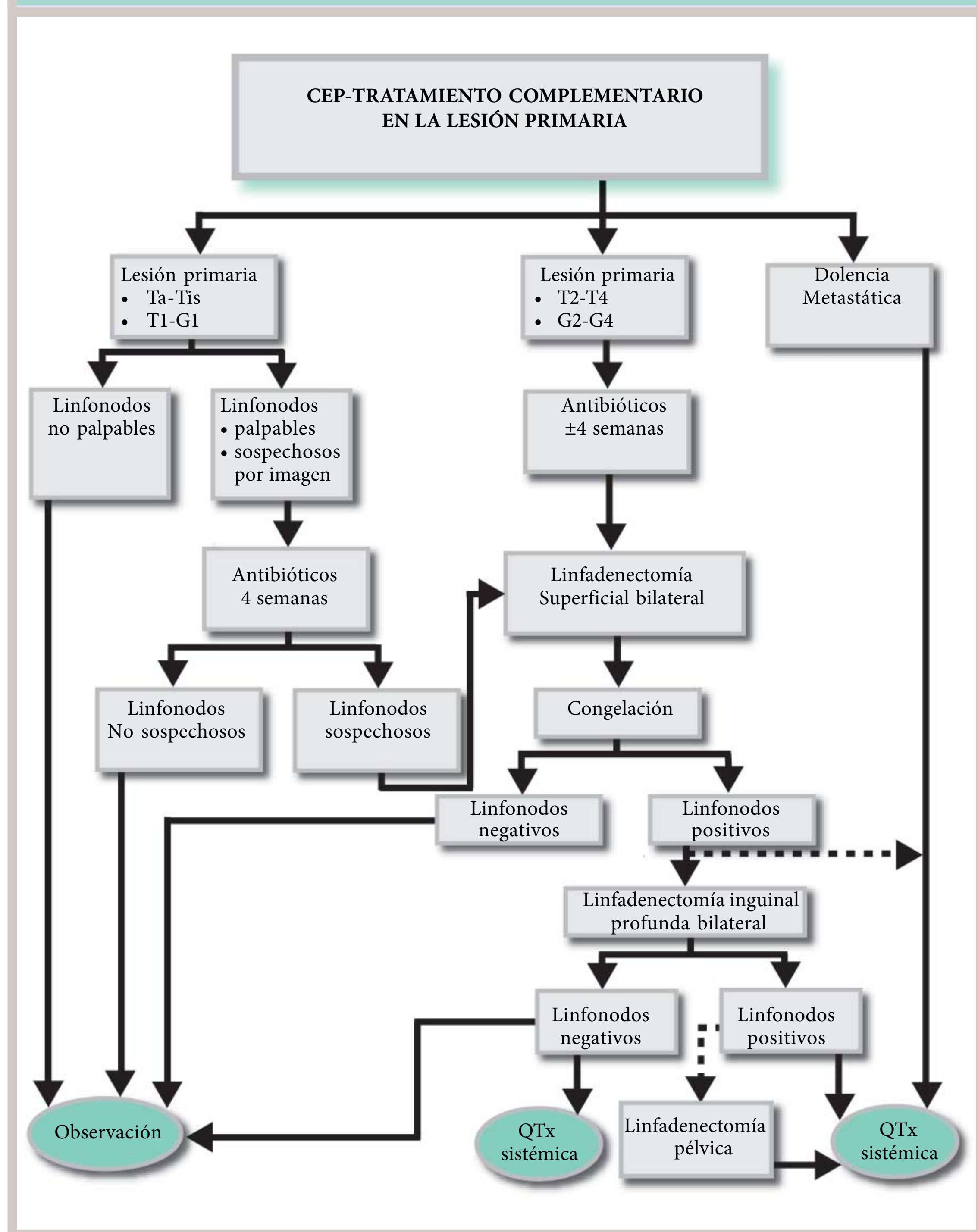
CARCINOMA EPIDERMOIDE DE PENE **DIAGNÓSTICO**



Algoritmo II

CARCINOMA EPIDERMOIDE DE PENE — **TRATAMIENTO DE LESIÓN PRIMERIA**





Algoritmo III
CARCINOMA EPIDERMOIDE DE PENE
TRATAMIENTO DE LESIÓN PRIMARIA
CEP-TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO EN LA LESIÓN PRIMARIA
Lesión primaria • Ta-Tis • T1-G1
Lesión primaria • T2-T4 • G2-G4
Dolencia Metastática
Linfonodos no palpables
Linfonodos • palpables • sospechosos por imagen
Antibióticos ±4 semanas
Antibióticos 4 semanas
Linfadenectomía Superficial bilateral
Linfonodos No sospechosos
Linfonodos sospechosos
Congelación
Linfonodos negativos
Linfonodos positivos
Linfadenectomía inguinal profunda bilateral
Linfonodos negativos
Linfonodos positivos
Observación
QTx sistémica
Linfadenectomía pélvica
QTx sistémica

IMÁGENES ILUSTRATIVAS



Imagen 10.1
CEP con infiltración de hasta peniana y de escroto.



Imagen 10.2
CEP con infiltración profunda de las regiones inguinales.



Imagen 10.3
CEP – lesión superficial.

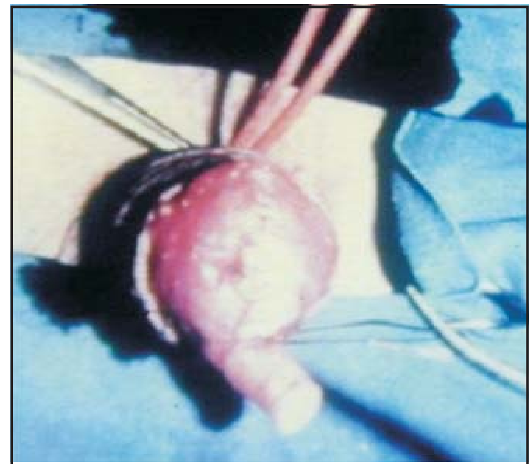


Imagen 10.4
CEP – Penectomía parcial dejándose la uretra mas larga.



Imagen 10.5
CEP – lesión infiltrativa de cuerpos cavernosos.



Imagen 10.6
CEP – penectomía total y uretrostomía perineal.



Imagen 10.7
CEP – Linfadenectomía superficial- espécimen quirúrgico.

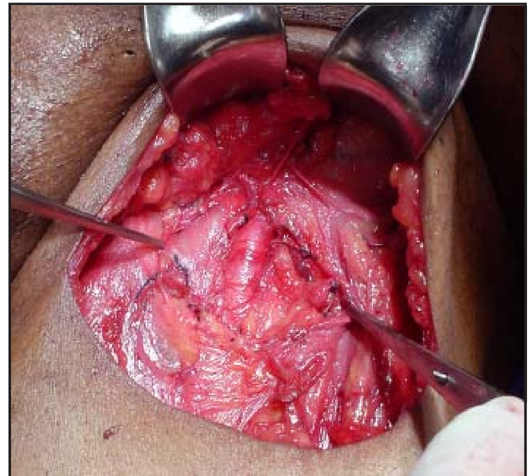


Imagen 10.8
CEP – vasos femorales después de linfadenectomía profunda.

Referencias Bibliográficas

1. Brunini R. Câncer no Brasil: dados histopatológicos 1976-80: resultados. Rio de Janeiro: Campanha Nacional de Combate ao Câncer, Ministério da Saúde. 1982. p.118.

2. Pompeo ACL. Linfadenectomia inguinal estadiada em câncer do pênis: avaliação pros pectiva de 50 pacientes. [tese (Livre-Docência)]. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1993.

3. Pompeo ACL, Koff WJ, Damião R, Carrerette FB (coord.). Diretrizes em uro-oncologia -Sociedade Brasileira de Urologia - Carcinoma do pênis. São Paulo, 2005. p.233-61.

4. Mendonça RR, Wroclawski ER, Tobias-Machado M, et al. Impacto das condiçõessócio-econômicas sobre o diagnóstico e tratamento da neoplasia de pênis: análise epidemiológica. Int Braz J Urol. 2005;30:117.

5. Kaye V, Zhang J. Carcinoma in situ of penis: is distinction between erythroplasia de Queyrat and Bowen's disease relevant? Urology. 1990;6:479-482.

6. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, et al. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. Scand J Urol Nephrol. 2001;35(6):189-93.

7. Gil AO, Pompeo ACL, Goldstein PJ, et al. Analysis of the association between human papillomavírus with penile carcinoma. Braz J Urol. 2001;27:461-8.

8. Rubin MA, Kleter B, Zhou M, Ayala G, Cubilla AL, Quint WG, et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. Am J Pathol. 2001;159:1211-8.

9. Tseng HF, Morgenstern H, Mack T, et al. Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). Cancer Causes and Control. 2001;12:267-77.

10. Lynch BF, Pettaway CA. Tumors of the penis. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED, Wein AJ, Kavoussi LR. Campbell's Urology. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 2002. p.2945-82.

11. Gross G, Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. Med Microbiol Immunol. 2004;193:35-44.

12. O'Farrell, Quigley M, Fox P. Association between the intact foreskin and inferior standards of male genital hygiene behavior: a cross-sectional study. Int J Std Aids. 2005;16:556-9.

13. Cubilla AL, Reuter V, Velasquez E, et al. Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. Int J Surg Pathol 2001;9:111-20.

14. Solsona E, AIgaba F, Horenblas S, Pizzocaro G, Windahl T. EUA Guidelines on Penile Cancer, 2004.

15. Ficarra V, Zattoni F, Cunico Se. Lymphatic and vascular embolizations are independent predictive variables of inguinallymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis: Gruppo Uro-Oncologico del Nordest (Northeast Uro-Oncological Group) Penile Cancer data base data. Cancer. 2005;103(12):2507-16.

16. McDougal WS. Advances in the treatment of carcinoma of the penis. Urology. 2005; 66 (SuppI5):114-7.

17. Horenblas S, Van Tinteren H, Delemarre JFM, et al. Squamous cell carcinoma of the penis. Treatment of primary tumor. J Urol. 1992;147:1533-8.

18. Lont AP, Besnard AP, Gallee MP, et al. A comparison of physical examination and imaging in determining the extent of primary penile carcinoma. BJU Int. 2003;91:493-5.

19. Singh AK, Saokar A, Hahn PF, et al. Imaging of penile neoplasms. Radiographics. 2005;25:1629-38.

20. Lima MVA, Tavares JM, Silveira RA, et al. Intraoperative use of gamma probe for identification of sentinel node in penile. Braz J Urol. 2002;28:123-9.

21. Kroon BK, Horenblas S, Meinhardt W, et al. Dynamic sentinel node biopsy in penile carcinoma: evaluation of 10 years experience. Eur Urol. 2005;47:601-6.

22. Kroon BK, Valdes Olmos RA, van Tinteren H, et al. Reproducibility of lymphoscintigraphy for lymphatic mapping in patients with penile carcinoma. J Urol. 2005;174:2214-17.

23. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer. 1977;39:456-66.

24. Wespes E, Simon J, Schulman cc. Cabanas approach: is sentinel node biopsy reliable for staging penile carcinoma? Urology. 1986;28:278-9.

25. Fleming ID, Cooper JS, Hensod DE, et al., ed. Penis. In: AJCC/Cancer Staging Manual, American Joint Committee on Cancer. 5th ed, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. p.215-7.

26. Scher B, Seitz M, Reiser M, et al. 18-FDG-PET/CT for staging of penile cancer. J Nucl Med. 2005;46:1460-5.

27. Leijte JA, Valdes Olmos RA, Mens JW, et al. Use of positron emission tomography in spindle cell carcinoma of the penis. Urology. 2006;68:1121.eI7-9.

28. Ornellas AA, Seixas AL, Marota A, et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. J Urol. 1994;151:1244-9.

29. Agrawal A, Pai D, Ananthakrishnan N, et al. The histological extent of the local spread of carcinoma of the penis and its therapeutic implications. BJU Int. 2000;85:299-301.

30. Kroon BK, Horenblas S, Nieweg OE. Contemporary management of penile squamous cell carcinoma. J Surg Oncol. 2005;89:43-50.

31. McDougal WS. Phallic preserving surgery in patients with invasive squamous cell carcinoma of the penis. J Urol. 2005;174:2218-20.

32. Hegarty PK, Kayes O, Freeman A, et al. A prospective study of 100 cases of penile cancer managed according to European Association of Urology guidelines. BJU Int. 2006;98:526-31.

33. Frimberger D, Hungerhuber E, Zaak D, et al. Penile carcinoma. Is ND:YAG laser therapy radical enough? J Urol. 2002;168:2418-21.

34. Windahl T, Andersson SO. Combined laser treatment for penile carcinoma: results after long-term follow-up. J Urol. 2003;169:2118-21.

35. Crook JM, Jezioranski J, Grimard L, et al. Penile brachytherapy: results for 49 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;62(2):460-7.

36. Azrif M, Logue JP, Swindell R, et al. External-beam radiotherapy in TI-2 NO penile carcinoma. Clin Oncol. (R Coll Radiol) 2006;18:320-5.

37. Paoli J, Ternensten A, Lowagen GB, et al. Penile intraepithelial neoplasia: results of photodynamic therapy. Acta Serm Venereol. 2006;86:418-21.

38. Perinetti E, Crane DB, Cata lona WJ. Unreliability of sentinellymph node biopsy for staging of penile carcinoma. J Urol. 1980;124:734-5.

39. Catalona WJ. Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous vein: technique and preliminary results. J Urol. 1988; 140:306-10.

40. Assimos DG, Jarow JP. Role of laparoscopic pelvic lymph node dissection in the management of patients with penile cancer and inguinal adenopathy. J Endourol. 1994;8:365-9.

41. McDougal WS. Carcinoma of the penis: Improved survival by early regional lymphadenectomy based on the histological grade and depth of invasion of the primary lesion. J Urol. 1995;54:1364-6.

42. Colberg JW, Andriole GL, Cata lona WJ. Long-term follow-up of men undergoing modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis. Br J Urol. 1997;79:54-7.

43. Horenblas S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 2: the role and technique of lymph node dissection. BJU Int. 2001;88:473-83.

44. D'Ancona CAL, et al. Long-term follow-up of penile carcinoma treated with penectomy and bilateral modified inguinal lymphadenectomy. J Urol. 2004;172:498-501.

45. Nelson A, Cookson S, Smith JA Jr, et al. Complications of inguinal and pelvic lympha denectomy for squamous cell carcinoma of the penis: a contemporary series. J Urol. 2004;72:494-7.

46. Pompeo AC. Extended lymphadenectomy in penile cancer. Can J Urol. 2005;2:30-6.

47. Bishoff JA, Lackland AFB, Basler JW, et al. Endoscopic subcutaneous modified inguinal lymph node dissection (ESMIL) for squamous cell carcinoma of the penis. J Urol 2003;169 (SuppI4):78.

48. Machado MT, Molina Jr WR, Tavares A, et al. Comparative study between videoendoscopic inguinal lymphadenectomy (VEIL) and standard open procedure for penile can cer: preliminary surgical and oncological results. J Urol. 2005;173(4):226 (abstract).

49. Tobias-Machado M, Tavares A, Molina Jr WR, et al. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy (VEIL): initial case report and comparison with open radical procedure. Arch Esp Urol. 2006;59:849-52.

50. Dexeus FH, Logothetis CJ, Sella A, et al. Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin and cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of the male genital tract. J Urol. 1991;146:1284-7.

51. Eisenberger MA. Chemotherapy for carcinoma of the penis and urethra. Urol Clin North Am. 1992;19:333-8.

52. Haas GP, Blumenstein BA, Gagliano RG, et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group Study. J Urol. 1999;161:1823-5.

53. Culkin DJ, Beer TM. Advanced penile carcinoma. J Urol. 2003;170:359-65. 54.

54. Srinivas V, Morse MJ, Herr HW, et al. Penile cancer: relation of extent of nodal metastasis to survival. J Urol. 1987;137:880-2.

55. Ravi R. Correlation between the extend of nodal involvement and survival following groin dissection for carcinoma of the penis. Br J Urol. 1993;72:817-9.

56. Lopes A, Hidalgo GS, Kowalski LP, et al. Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy J Urol. 1996;156:1637-42.

57. Villavicencio H, Rubio-Briones J, Regalado R, et al. Grade, local stage and growth patter as prognostic factors, in carcinoma of the penis. Eur Urol. 1997;32:442-7.

58. Bezerra AL, Lopes A, Santiago GH, et al. Human papillomavírus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. Cancer. 2001;91:2315-21.

59. Slaton JW, Morgenstern N, Levy DA, et al. Tumor stage, vascular invasion and the percentage of poorly differentiated cancer: independent prognostic factors for inguinal lymph node metastasis in penile squamous cancer. J Urol. 2001;165:1138-42.

60. Gil AO, Pompeo ACL, Sarkis AS, Matsuo M, Motta THB, Arap S. Evaluation of the influence of protein p53 in penile carcinoma. Braz J Urol. 2002;28:33-9.

61. Lopes A, Bezerra ALR, Pinto CAL, Serrano SV, Mello CA, Villa LL. p53 as a new prognostic factor for lymph node metastasis in penile carcinoma: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. J Urol. 2002;168,81-6.

62. Kattan MW, Ficarra V, Artibani W, et al. Nomogram predictive of cancer specific survival in patients undergoing partial or total amputation for squamous cell carcinoma of the penis. J Urol. 2006;175: 2103-2108.

63. Pandey D, Mahajan V, Kannan RR. Prognostic factors in node-positive carcinoma of the penis. J Surg Oncol. 2006;93:133-8.

64. Pompeo ACL, Carvalhal GF, Sarkis A, et al. Função sexual em pacientes com carcinoma epidermóide de pênis: estudo prospectivo. J Braz Urol. 1997;23:10-4.

65 Ficarra V et al. Prognostic Factors in Penile Cancer. In: Pompeo ACL, Heyns CF, Abrams P (ed.). Penile Cancer (International Consultation on Penile Cancer) 2009: 193-215.

66. Hellberg D, Valentin J, Eklund T, Nilsson S. Penile cancer: is there an epidemiological role for smoking and sexual behaviour? Br Med J (Clin Res Ed). 1987;295(6609):1306-8.

67 Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, Hislop TG, Teh CZ, Ashley RL, Daling JR. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. J Natl Cancer Inst. 1993 Jan 6;85(1):19-24.

68. Schoen EJ, Oehrli M, Colby C, Machin G. The highly protective effect of newborn circumcision against invasive penile cancer. Pediatrics. 2000;105(3):E36.

69. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, Carter JJ, Porter PL, Galloway DA, McDougall JK, Krieger JN. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. Int J Cancer. 2005;116(4):606-16.

70. Minhas S et al. Penile Cancer – Prevention and Premalignant Conditions. In: Pompeo ACL, Heyns CF, Abrams P (ed.). Penile Cancer (International Consultation on Penile Cancer) 2009: 35-55.

Índice general



ANTONIO CARLOS LIMA POMPEO • ERIC ROGER WROCLAWSKI • MÁRCUS VINICIUS SADI

CAPÍTULO 1
TUMORES SUPRARRENALES

CAPÍTULO 2 TUMORES DE RIÑÓN

CAPÍTULO 3 TUMOR DE WILMS

CAPÍTULO 4
TUMORES DE PELVIS RENAL Y URÉTER

CAPÍTULO 5
CARCINOMA UROTELIAL DE VEJIGA

CAPÍTULO 6
RECONSTRUCCIÓN DEL TRACTO URINARIO POST CISTECTOMÍA RADICAL

CAPÍTULO 7
CARCINOMA DE PRÓSTATA

CAPÍTULO 8
TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS DEL TESTÍTULO

CAPÍTULO 9
CARCINOMA DE URETRA

CAPÍTULO 10
CARCINOMA EPIDERMOIDE DE PENE